ZUM EINFLUSS VON PENTOXIFYLLIN AUF DIE BLUTVISKOSITÄT VON PATIENTEN MIT CHRONISCH PERIPHERER, ARTERIELLER VERSCHLUSSKRANKHEIT.

- RHEOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UNTER DREI VERSCHIEDENEN IN-VITRO-BEDINGUNGEN -

Michael Hess

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0022

Aus der Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor N. Zöllner

ZUM EINFLUSS VON PENTOXIFYLLIN AUF DIE BLUTVISKOSITÄT VON PATIENTEN MIT CHRONISCH PERIPHERER, ARTERIELLER VERSCHLUSSKRANKHEIT.

- RHEOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UNTER DREI VERSCHIEDENEN IN-VITRO-BEDINGUNGEN -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Hess
aus
München

Jahr
1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.81

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Allgemeine Methodik	7
2.1.	Möglichkeiten zur Charakterisierung der Fließeigenschaften des Blutes	7
2.2.	Über das Viskositätsverhalten von Vollblut in vivo	9
2.3.	Problematik der Viskositätsmessung von Vollblut in vitro	11
3.	Spezielle Methodik	14
3.1.	Versuchsprogramm	14
3.2.	Rheologische Untersuchungen	15
3.2.1.	Messung der Blutviskosität mit einem Viskosimeter vom Couettetyp im Bereich langsamer Schergeschwindigkeiten	15
3.2.2.	Messung der Blutviskosität mit dem Wells-Brookfield Viskosimeter bei höheren Schergeschwindigkeiten	18
3.2.3.	Messung der Erythrozytenflexibilität mit Hilfe der Filtrationstechnik nach Reid	20
4.	Ergebnisse	22
4.1.	Ergebnisse des Low-shear Rheometers	22
4.2.	Ergebnisse des Wells-Brookfield Viskosimeters	28
4.3.	Ergebnis der Filtrationsmethode nach Reid	39
5.	Diskussion	43
5.1.	Dosierung	43
5.2.	Hämatokrit	44
5.3.	Statistische Auswertverfahren	45
5.3.1.	Gründe, die Meßwerte direkt zu beurteilen, nicht dagegen η absolut	45
5.3.2.	Gründe zur Bestimmung der prozentualen Abweichung der zwei, fünf und 24-Stundenwerte vom Leerwert	46

5.3.3.	Gründe zur Auswahl des statistischen Beurteilungstests	47
5.4.	Biologische Aussagen - Gedanken zur Begründung, warum in dieser Studie kein Effekt von Pentoxifyllin auf die Blutviskosität mit den gewählten Meßmethoden nachgewiesen werden konnte	48
6.	Zusammenfassung	55
7.	Literaturverzeichnis	57

1. Einleitung

Die arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen, die 95 Prozent aller Herz-Kreislauferkrankungen ausmachen, stehen hinsichtlich ihrer Morbidität und Mortalität in den zivilisierten Ländern an erster Stelle. Dabei sind es vor allem die obliterierenden Gefäßveränderungen, die den negativen Verlauf der Krankheit bestimmen. Ihre Behandlung erfordert neben einer bisher nur begrenzt möglichen operativen Therapie (59), vor allem eine Verbesserung der Durchblutung in den poststenotischen Gewebsbezirken durch konservative Behandlungsverfahren. Dafür bieten sich verschiedene Möglichkeiten. Unter der Voraussetzung eines ausreichenden Herzzeitvolumens kommt eine Erhöhung des Perfusionsdruckes mittels Sympathikomimetika oder Mineralokortikoiden in Frage. Dieses Verfahren läßt sich nach Mörl (35) mit guten Erfolgen bei ca. 20 Prozent der an chronisch arterieller Verschlußkrankheit leidenden Patienten durchführen, bei denen eine hypo-normotone Blutdrucklage vorliegt. Bei den restlichen 80 Prozent der Patienten verbietet die bestehende Hypertonie diese Behandlungsform.

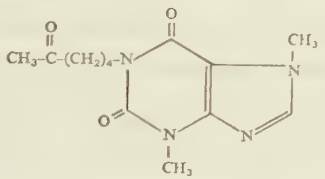
Statt einer Steigerung des praeokklusiven Systemblutdruckes wäre es denkbar, durch eine Widerstands- und damit Drucksenkung postokklusiv die poststenotische Durchblutung zu verbessern. Die bisher breit angewandte systemische Applikation von Vasodilatantien konnte aber die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß weder die organische Stenose noch ihre Kollateralen pharmakologisch beeinflußbar

sind (35). Der unter Umständen durch die Vasodilation absinkende, arterielle Mitteldruck führt zu einer Verringerung des prae-poststenotischen Druckgradienten und damit zu einer Verschlechterung der Durchblutung. DeBakey et al. haben das Phänomen des "borrowing-lending" beschrieben, d.h. die gesunden Gefäßabschnitte erweitern sich durch die Gabe der Vasodilatantien stärker als die kranken, was zu einer unerwünschten Blutumverteilung in die gesunden Gefäßbezirke führt. Die genannten Effekte lassen die Anwendung von Vasodilatantien als nicht günstig erscheinen.

Der gegenwärtig wohl erfolgversprechendste Weg in der Behandlung der chronisch arteriellen Verschlußkrankheit scheint in einer Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes zu liegen. Dies kann einmal durch die sogenannte isovolämische Hämodilution erreicht werden, d.h. nach einem Aderlass von 500 ml Blut werden, nach Abzentrifugation und Entfernung der Erythrozyten, das Eigenplasma und 500 ml Rheomakrodex infundiert. Dies führt über ein Absinken des Hämatokrits zu einer Abnahme der Vollblutviskosität und damit zu einer Verminderung des peripheren Widerstandes. Ein ähnliches Verfahren ist die Infusion von niedermolekularen Dextranen, die durch ihre Plasmaexpanderwirkung das intravasale Flüssigkeitsvolumen erhöhen und auf diese Weise den Hämatokrit vermindern. Doch erwiesen sich diese Behandlungsformen nicht als uneingeschränkt anwendbar, da Komplikationen durch Hypoxie (56), durch Gerinnungsstörungen (6) und hämodynamische Nebenwirkungen beschrieben wurden (11, 39).

Ein relativ neues Verfahren ist die Senkung des bei Patienten mit chronischer Verschlußkrankheit erhöhten Fibrinogenspiegels durch Streptokinase oder Ancrod (Arwin). Diese Möglichkeit, die Blutviskosität zu senken, ist aber bei operierten Patienten nicht anwendbar und bei Langzeittherapie oder bei ambulanter Behandlung nicht ungefährtlich (15, 16).
Daneben haben Antikoagulantien einen günstigen Effekt.

Eine weitere erfolgversprechende Möglichkeit, die Fließeigenschaften des Blutes zu verbessern, ist der Einsatz des Methylxanthinderivates Pentoxifyllin (BL 191, Trental). Es entstand als pharmakologisch aktiver Metabolit des in Cosaldon enthaltenen SK 7 (36). Seine chemische Bezeichnung lautet
1 - (5'-Oxohexyl)-3,7-dimethylxanthin.
Die Summenformel: $C_{13}\ H_{18}\ N_4\ O_3$
Die Strukturformel:



Pharmakokinetische Untersuchungen (25) ergaben, daß Pentoxifyllin vom Menschen, sowohl aus dem Magen wie auch aus dem Darm, schnell quantitativ resorbiert und fast ausschließlich renal in Form von Metaboliten eliminiert wird. Pentoxifyllin selbst wird nur in Spuren (ca. 1%) im Urin gefunden. Sieben Metabolite wurden

nachgewiesen und identifiziert. Eine Kumulation von Pentoxifyllin findet auf Grund der Halbwertzeit der Eliminationsphase von einer Stunde und der bei Mehrfachapplikation ansteigenden renalen Elimination nicht statt. Neben pharmakologisch-experimentellen Arbeiten weisen eine Reihe von klinischen Studien die Wirksamkeit dieser Substanz nach. So nahm z.B. die Gehstrecke bei Patienten mit peripherer, chronisch arterieller Verschlußkrankheit signifikant zu, der Ruheschmerz ab, Parästhesien verschwanden (53, 8, 47, 12). Bei Patienten mit akuter oder chronischer cerebrovaskulärer Insuffizienz bildete sich die subjektive psychische Defektsymptomatik wie Kopfschmerz, Schwindel, Vergeßlichkeit, Verhaltens- und Schlafstörungen deutlich zurück (4, 7, 34, 46). Die klinische Besserung korrelierte mit der Rückbildungstendenz pathologischer Elemente im Elektroencephalogramm (29). Auch bei Durchblutungsstörungen am Augenhintergrund erwies sich Pentoxifyllin als wirksam. Dies konnte durch Visus- und Gesichtsfeldkontrolle sowie Fundusfotographie objektiviert werden (20, 22, 26). Bei Patienten mit akuter Hörminderung ließ sich durch Pentoxifyllingabe in den meisten Fällen eine Hörverbesserung erzielen (27, 48). Wieder andere Studien zeigten eine deutlich verbesserte Abheilungstendenz von Ulcera cruris (24, 30, 58). Die Reihe der Untersuchungen ließe sich noch fortsetzen.

Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt, doch bestehen eine Reihe von Beobachtungen und Vermutungen. Nach Arbeiten von Ehrly und Reid besitzen Erythrozyten von Patienten mit

chronisch arterieller Verschlußkrankheit eine schlechtere Verformbarkeit als die gesunder Vergleichspersonen (14, 41). Als Ursache wird unter anderem ein vermindertes ATP/ADP-Verhältnis angesehen (37, 56). Nach Stefanovich besteht der Haupteffekt dieser Substanz in seiner hemmenden Wirkung auf die 3',5'-Adenosin-Monophosphat Diesterase verschiedener Organe (50, 51). Dadurch wird die Abbaugeschwindigkeit des 3',5'-cAMP in den Erythrozyten vermindert, wodurch wiederum die Glycolyse und damit die Bereitstellung von Energie für die Phosphorylierung der Adeninnukleotide verbessert wird. Darüberhinaus diskutieren Stefanovich, Porsche et al. einen direkt steigernden Effekt von Pentoxifyllin auf die Glukosepermeabilität der Erythrozytenmembran, wodurch die Glykolyserate angehoben werden könnte (49). Die zweifellos vorhandene Hemmwirkung des Pentoxifyllins auf die Phosphodiesterase wird aber auch im Zusammenhang mit der Aggregationsneigung von Thrombozyten diskutiert. Man nimmt dabei an, daß durch den gesteigerten cAMP-Gehalt der Thrombozyten deren Reagibilität mit dem Endothel der erkrankten Gefäßbezirke vermindert wird und dadurch der sonst gehäuften Bildung von Thrombozytenaggregaten oder Mikrothromben in diesen Gefäßbezirken vorgebeugt wird (43). Neben diesen Effekten werden auch steigernde Einflüsse von Pentoxifyllin auf die Fibrinolyse beschrieben. Angelkort konnte zeigen, daß die bei Patienten mit chronisch arterieller Verschlußkrankheit bestehende Hemmung der Fibrinolyse bei reduzierter Plasminaktivität durch Pentoxifyllingabe günstig beeinflußt werden konnte. So wurde eine Anhebung der Plasminaktivität bei leichter Verminderung der Antiplasmine

nachgewiesen (3). Auch Jarret fand unter Pentoxifyllin einen signifikanten Anstieg der fibrinolytischen Aktivität bei gleichzeitiger Reduktion des Plasmafibrinogenspiegels (28).

Zur Klärung all dieser Effekte wurden meist ganz spezielle Versuchsbedingungen gewählt, so wurden zum Beispiel die Erythrozyten in vitro einem hyperosmolaren Milieu ausgesetzt oder die Dosierung war ungewöhnlich hoch und wurde in vitro appliziert, der Hämatokrit wurde standardisiert oder aber es lagen selektierte Patientengruppen vor.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die unter klinischen Bedingungen beobachtete Wirksamkeit von Pentoxifyllin, bei einem für die ärztliche Praxis repräsentativen Patientenkollektiv mit chronisch peripherer, arterieller Verschlußkrankheit (Stadium II nach "Fontaine"), auf eine in vitro nachweisbare Verbesserung der Fließeigenschaften der Erythrocyten zurückgeführt werden kann.

2. Allgemeine Methodik

2.1. Möglichkeiten zur Charakterisierung der Fließeigenschaften des Blutes

Der Strömungswiderstand im Gefäßbett, den das strömende Blut überwinden muß, hängt neben der Geometrie des Gefäßbettes von der Viskosität des Blutes ab. Dieser Wert ist, anders als bei den sogenannten Newton'schen Flüssigkeiten wie etwa Wasser, keine konstante, sondern eine variable Größe. Diese hängt unter anderem ab von der Fließgeschwindigkeit (Lineargeschwindigkeit) des Blutes, der Konzentration der korpuskulären Elemente und deren Verformbarkeit, ihrer Aggregationsneigung, der Aktivität des Gerinnungs- bzw. des fibrinolytischen Systems, sowie von komplizierten Wechselwirkungen dieses Systems mit dem Gefäßendothel. Grundsätzlich wäre demnach also zu fordern, die Blutviskosität η nur in situ et vivo zu bestimmen. Da dies aus methodischen Gründen nicht möglich ist, wird die Blutviskosität üblicherweise mit Hilfe von Rheometern in vitro bestimmt. Die so bestimmten Viskositätswerte können allerdings nur bedingt auf die in vivo-Verhältnisse übertragen werden.

Grundlage aller rheologischen Meßverfahren ist die von Newton formulierte Gleichung:

$$K = \eta F \frac{v}{x}$$

Diese Gleichung wird anschaulich, wenn man sich zwei planparallele Platten mit einer dazwischen befindlichen Flüssigkeit vorstellt. Wird nun eine Platte parallel verschoben, so muß

die Kraft K aufgewandt werden. Die Größe dieser Kraft ist proportional der Fläche F der Platte, der Bewegungsgeschwindigkeit v, der Viskositätskonstanten η und umgekehrt proportional der Dicke x der Flüssigkeitsschicht.

Beim Verschieben der Platte stellt sich in der Flüssigkeit folgender Bewegungszustand ein. Die unmittelbar an den Platten anliegenden Schichten haften an diesen fest. In den dazwischen liegenden Flüssigkeitsschichten nimmt die Geschwindigkeit von den, in der Nähe der bewegten Platte liegenden Schichten, zu den auf der Seite der ruhenden Platte befindlichen Schichten ab. Jede Schicht wird etwas schneller bzw. langsamer, als die unmittelbar Benachbarte bewegt, so daß die einzelnen Schichten übereinander weggleiten. Infolge der zwischenmolekularen Kräfte kommt es zur Beschleunigung bzw. Abbremsung benachbarter Schichten. Es besteht also eine innere Reibungskraft, die die Geschwindigkeitsunterschiede benachbarter Schichten auszugleichen sucht. Sie wird die "innere Reibung" genannt. Die Viskosität η ist die für eine Flüssigkeit spezifische Konstante der "inneren Reibung". Ihre Einheit ist das Poise (P) bzw. das Zentipose (cP). $\frac{v}{x}$ ist die Änderung der Geschwindigkeit senkrecht zur Strömungsrichtung pro Längeneinheit und wird in Form von $\frac{dv}{dx}$ auch als Geschwindigkeitsgefälle oder -profil bezeichnet. Die Tangentialkraft pro Flächeneinheit $(\frac{K}{F})$ zwischen zwei in der Strömungsrichtung liegenden, parallelen Schichten wird Schubspannung τ genannt. Bei einer Plattenfläche von 1 entspricht die Kraft K der Schubspannung τ.

Es ergibt sich also die Gleichung $\tau = \eta \frac{dv}{dx}$, die die Viskosität η als Zusammenhang zwischen der Schubspannung und dem Geschwindigkeitsgefälle oder -profil in laminar strömenden Flüssigkeiten beschreibt. Es sei bemerkt, daß bei linearem Zusammenhang das Geschwindigkeitsprofil $\frac{dv}{dx}$ mit der Schergeschwindigkeit γ identisch ist.

Diese einfachen Verhältnisse einer Flüssigkeitsströmung zwischen zwei bewegten, planparallelen Platten sind nur bedingt auf die Meßbedingungen der üblichen Viskosimeter vom Couette- oder Kegel-Plattetyp zu übertragen, da dort in einem aus Flüssigkeit bestehenden Zylindermantel gemessen wird (s. Abb. 1 und Abb. 2). Es ist offensichtlich, daß sich in solchen konzentrisch strömenden Flüssigkeitsschichten unter der Einwirkung der Schubspannung und der Zentrifugalkraft ein zweidimensionales Geschwindigkeitsprofil in Umdrehungsrichtung und in Richtung des Radius einstellen muß. Hinsichtlich der mathematischen Behandlung solcher Profile im Couette-System oder beim Kegel-Platteviskosimeter muß auf die Spezialliteratur verwiesen werden.

2.2. Über das Viskositätsverhalten von Vollblut in vivo

In vivo hängt die Viskosität des Blutes von einer Fülle von Parametern ab, deren Komplexheit in vitro kaum zu imitieren ist. Allein das Erythrozytenverhalten ist in seiner Auswirkung auf die Viskosität von Vollblut äußerst vielschichtig. So ist die Viskosität einmal eine Funktion der Schergeschwindigkeit

und des Hämatokrit, da bei niedrigen Schergeschwindigkeiten die Erythrozyten scheibenförmige Gestalt haben und Aggregate bilden. Die Aggregatbildung ist abhängig vom Gehalt des Plasmas an Fibrinogen und an Agglomerinen, wie Haptoglobin, Coeruloplasmin, α und ß-Lipoproteinen und Immunglobulinen. Bei Schergraden über 50 sec^{-1} werden die Aggregate allmählich zerschert und die Erythrozyten beginnen eine hydrodynamisch wesentliche günstigere "Fließform" anzunehmen. Voraussetzung dafür ist eine gute Verformbarkeit der Erythrozyten. Diese wiederum wird bestimmt durch die viskoelastischen Membraneigenschaften, durch die Art und den Gehalt an Hämoglobin und durch die Stoffwechselaktivität in den Erythrozyten (s. Diskussion).

Vor allem im Bereich der kleinen Gefäße und der Blutkapillaren, in denen das Blut, je nachdem ob es strömt oder steht, stark schwankenden Schergeschwindigkeiten ausgesetzt sein kann, hängt die Viskosität neben den bereits oben genannten Parametern auch von den Eigenschaften des Gefäßendothels, dem Gerinnungssystem und der Neigung der Thrombozyten zur Aggregatbildung ab. In den kleinen Gefäßen (Durchmesser unter 1 mm) erfolgt die Blutströmung bekanntlich laminar, wobei sich die Erythrozyten im Axialstrom in Form von "single files" bewegen, während die Randzonen am Endothel zellfrei sind. Dadurch sinkt die effektive Viskosität des Blutes im Vergleich zu den großen Gefäßen um etwa 50% ab (Fahraeus-Lindquist Effekt). In den Kapillaren mit ihrem Durchmesser von 5 µ beträgt die Dicke die-

ser zellfreien Plasmarandzone nur noch 0,25 µ. Die Viskosität ist dabei sehr wesentlich von der dort erfolgenden Fibrinbildung abhängig bzw. von der Intaktheit der Endothelzellen und der an ihrer Oberfläche befindlichen Protein-polysaccharidkomplexe und Plasminogen-Aktivatoren. Nimmt in diesen Randzonen die Viskosität zu, so ist mit einer Verlangsamung der Blutströmung zu rechnen. Als Folge davon nehmen die Schergeschwindigkeiten ab, die, wie oben beschrieben, eine Voraussetzung für die Verformung der Erythrozyten von ihrer Scheibenform in die Fließform sind. Ähnliches gilt auch für die Bildung und den Transport bereits kleinster Thrombozytenaggregate.

2.3. Problematik der Messung der Viskosität von Vollblut in vitro

Mit den üblichen Rotationsviskosimetern kann vor allem jener Viskositätsbereich des Blutes erfaßt werden, bei dem η hauptsächlich von der Bildung von Erythrozytenaggregaten bestimmt wird. Dies gilt vor allem für Geräte mit großem Meßspalt (mehrere mm) und niedrigen Winkelgeschwindigkeiten (z.B. Low-shear Rheometer). Unter diesen Bedingungen stellen sich nämlich an allen Stellen des Meßbechers Schergeschwindigkeiten ein, die unter den Bereichen liegen, bei denen die Erythrozyten ihre Form wechseln. Dabei reichen offenbar mittlere Schergeschwindigkeiten unter 50 sec^{-1} nicht aus, um die Erythrozytenaggregate zu zerscheren. η ist dementsprechend konstant. Wählt man höhere Schergeschwindigkeiten bei Rheometern mit weitem

Meßspalt, dann lösen sich die Erythrozytenaggregate allmählich auf und η fällt dementsprechend ab. Dabei steht das Blut in den verschiedenen Bereichen des Meßbechers unter verschiedenen Schergeschwindigkeiten, so daß die Zerscherung der Erythrozytenaggregate inhomogen ist. Außerdem beginnen die Erythrozyten in die peripheren Flüssigkeitsschichten im Meßbecher auszuwandern, so daß der Hämatokrit des Blutes im Meßbecher an den verschiedenen Stellen unterschiedlich wird.

Messungen mit solchen Viskosimetern sind also nur bei niedrigen Schergeschwindigkeiten zu interpretieren. Auch sollten die Messungen nur kurz dauern, da sonst Sedimentationseffekte, die Hämolyse einzelner Erythrozyten und die beginnende Plättchenaggregation das Meßergebnis beeinflussen. Am besten sind die Meßergebnisse dann reproduzierbar, wenn sie bei standardisiertem Hämatokrit durchgeführt werden.

Es ist außerdem zu bedenken, daß bei Messungen mit Vollblut, das, abgesehen von einer Hemmung seiner Gerinnungsfähigkeit, unbehandelt in die Meßkammer gegeben wird, die Meßergebnisse durch die Leukozyten verfälscht werden können, die infolge ihrer Klebrigkeit an den Oberflächen des Meßbechers haften bleiben.

Geräte mit kleinerem Meßspalt (z.B. das Wells-Brookfield Viskosimeter) sind zur Messung der Blutviskosität bei höheren Schergraden geeignet. Dabei gehen sowohl die Aggregationsneigung wie auch die Verformbarkeit der Erythrozyten in die gemessenen Werte ein.

Zur Beurteilung der Verformbarkeit der Erythorzyten sind hauptsächlich Kapillarviskosimeter geeignet. Allerdings sind dabei die entstehenden Geschwindigkeitsprofile so kompliziert, daß eine Berechnung der mittleren Schergeschwindigkeit schwierig ist. Stattdessen werden zur Beurteilung der Erythrozytenverformbarkeit auch Filtrationsmethoden angewandt, bei denen die Volumenstromstärke von Vollblut durch Filter mit Porendurchmessern von ca. 5 µ bei standardisierten Druckgradienten als Maß für die Verformbarkeit der Erythrozyten betrachtet werden. Allerdings sind diese Methoden wegen der meist zu ungenauen Spezifizierung der Filter (Porengröße, Filterdicke) sowie wegen der Polarisationseffekte des Eiweißes an der Filteroberfläche und innerhalb der Poren, nur bedingt genau. Feine Änderungen der Erythrozytenverformbarkeit können meist nicht erfaßt werden.

3. Spezielle Methodik

3.1. Versuchsprogramm

Die Wirkung von Pentoxifyllin wurde an zehn männlichen, ambulant betreuten Patienten im Alter von 50 - 80 Jahren untersucht, die an chronisch peripheren, arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremität im Stadium II nach "Fontaine" litten. Die Genese der Durchblutungsstörung war im einzelnen nicht bekannt.

Zur Ausschaltung der cirkadianen Rhythmik wurde das Versuchsprogramm als "crossover-Studie" im Doppelblindverfahren durchgeführt, d.h. die Patienten bekamen an zwei Tagen, im Abstand einer Woche, um 8 und um 20 Uhr einmal je 400 mg Pentoxifyllin per os und das andere Mal je ein Placebo oder umgekehrt. Der Verteilungsschlüssel war nur dem Versuchsleiter bekannt. Eine besondere diätetische Einstellung bzw. eine standardisierte Nahrungszufuhr wurde nicht vorgenommen.

Nach Abnahme von 30 ml eines "Leerblutes", das aus der leicht gestauten v. cubitalis über eine Injektionsnadel direkt in ein mit EDTA beschichtetes Polystyrolröhrchen lief, erhielt der Patient eine Tablette Pentoxifyllin bzw. Placeo. Zwei, fünf und 24 Stunden nach der Einnahme des Präparates um acht Uhr morgens wurde nach oben beschriebenem Modus 30 ml Blut abgenommen und einige Minuten mit Hilfe eines Rüttlers gemischt, um die Ca^{++}-Ionen gleichmäßig zu entfernen und damit die Gerinnung zu hemmen.

Danach wurde der Hämatokrit mit Hilfe einer Haereus Christ Zentrifuge bei 1000 g und einer Laufdauer von zehn Minuten bestimmt. Zur Plasmagewinnung wurden dann 10 ml Vollblut zentrifugiert.

3.2. Folgende rheologische Untersuchungen wurden angewandt:

3.2.1. Messung der Blutviskosität mit einem Rheometer vom Couettetyp im Bereich langsamer Schergeschwindigkeiten

a) Apparativer Aufbau (Abb. 1)

Bei dem verwendeten Meßgerät handelte es sich um ein Rotationsviskosimeter (Low shear 100, Fa. Contraves), bei dem dreißig Drehgeschwindigkeiten im Drehzahlbereich von 0,0005 U/min bis 3,5 U/min wählbar waren.
Viskosimeter dieses Types bestehen im Prinzip aus zwei koaxialen Zylindern, die von der zu messenden Flüssigkeit getrennt werden. Der äußere Zylinder (Meßbecher) dreht sich mit konstanter Geschwindigkeit, während mit dem inneren Zylinder (Meßkörper) die Kraft (Schubspannung) gemessen wird, die mittels der Flüssigkeit in Abhängigkeit von ihrer Viskosität auf ihn ausgeübt wird. Der Meßkörper zeigt über ein elektrooptisches Drehsystem, das mit dem Anzeigegerät gekoppelt ist, das auf ihn wirkende Drehmoment an, das ein Maß für die Schubspannung darstellt.

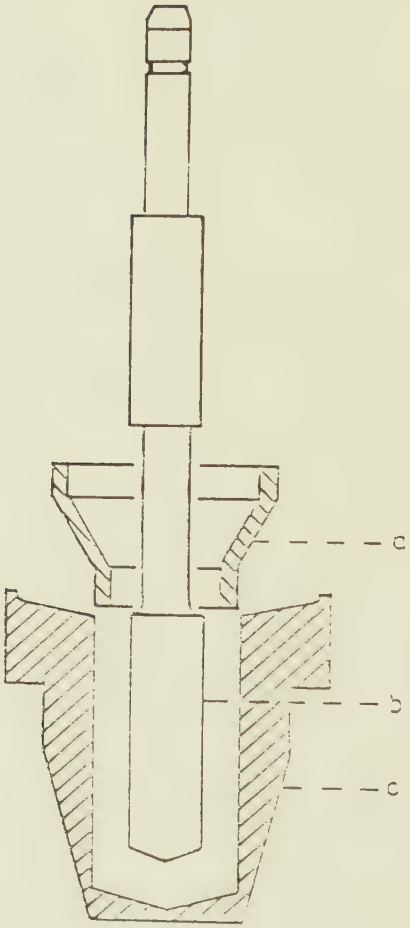


Abb. 1: Meßansatz des Low-shear Rheometers (Couettetyp)

a: Guardring

b: Meßkörper

c: Meßbecher

b) Meßmethode

Der Meßvorgang begann mit dem Einfüllen von 1,5 ml blasenfreien Vollblutes oder Plasma in den trockenen, sauberen Meßbecher. Der Meßkörper wurde dann vorsichtig in die Flüssigkeit eingetaucht, ebenso der sogenannte Guardring, der aber sofort wieder leicht nach oben zurückgezogen wurde unter Ausbildung eines Flüssigkeitsfilmes zwischen Guardringrand und Blut- bzw. Plasmaoberfläche. Der Guardring dient zur Eliminierung des Oberflächeneffektes bei Proteinlösungen. Alle Messungen fanden bei Zimmertemperatur statt. Im Fall von Vollblut wurden 25 Messungen von je 30 sec Dauer mit ansteigender Drehzahl durchgeführt. Jeweils am Ende der dreißig Sekunden wurde der Meßwert abgelesen. Abschließend wurden zur Kontrolle vier Werte mit absteigender Drehzahl bei hoher, niedriger und zwei mittleren Drehgeschwindigkeiten bestimmt. Diese Werte wurden mit den entsprechenden Werten der ersten 25 Messungen verglichen.

Die Messung des Plasmas erfolgte in den beiden höchsten Schergeschwindigkeiten. Meßdauer und Ablesung des Gerätes waren der Vollblutserie entsprechend.

3.2.2. Messung der Blutviskosität mit dem Wells-Brookfield Viskosimeter, ausgestattet mit der sogenannten "Mooney-Kammer"

a) Apparativer Aufbau (Abb. 2)

Das Wells-Brookfield Viskosimeter enthält einen Synchronmotor, der über eine Achse den drehbaren Zylinder des Maßansatzes antreibt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit kann über eine mechanische Umsetzung auf 60, 30, 12 und 6 Umdrehungen pro Minute eingestellt werden. Die Kraft, die die Flüssigkeit in der Meßkammer durch ihre innere Reibung dem sich drehenden Zylinder entgegensetzt, überträgt die Achse des Viskosimeters auf eine kalibrierte Spiralfeder. Eine Verformung der Spiralfeder wird direkt auf einen Zeiger übertragen, der das Ausmaß der Verwindung auf einer linearen Skala mit 100 Teilstrichen angibt.

Der Meßansatz der Mooney-Kammer ist im Prinzip eines Kombination eines Konus-Platte Viskosimeters mit einem Viskosimeter nach dem Couette-Prinzip. In einem feststehenden, thermostatisierten Hohlzylinder aus Plexiglas befindet sich koaxial ein drehbarer Zylinder, dessen Ober- und Unterseite kegelförmig ausgebildet ist. Der Winkel zwischen diesen Kegeln und den entsprechenden Flächen des Hohlzylinders wurden so gewählt, daß bei jeder Umdrehungsgeschwindigkeit der Schergrad zwischen Konus und Platte gleich dem Schergrad zwischen den beiden senkrechten Zylinderflächen ist.

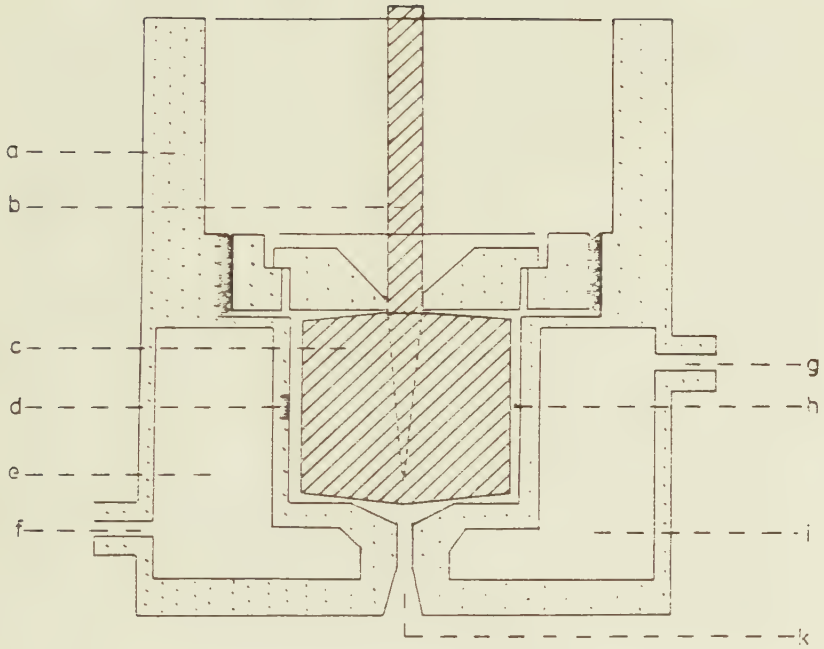


Abb. 2: Meßansatz des Wells-Brookfield Viskosimeters, auch "mooney-Kammer" genannt

a: Plexiglasgehäuse
b: Achse des Viskosimeters
c: Meßzylinder
d: Thermistor
e: Hohlraum für temperiertes Wasser
f: Zufluß des Wassers aus dem Heizelement
g: Abfluß des Wassers zum Heizelement
h: Meßkammer
k: Einfüllöffnung zur Meßkammer

b) Meßmethode

6 ml Blut bzw. Plasma wurden mittels eines Schlauches durch eine Öffnung im Boden des Hohlzylinders blasenfrei in die Meßkammer eingefüllt. Die Viskosität des Vollblutes wurde bei 6 U/min und 60 U/min gemessen, die des Plasmas bei 60 U/min. Alle Messungen fanden bei konstant 37 Grad Celsius statt, die Kammerinnenflächen wurden nicht weiter behandelt.

3.2.3. Messung der Erythrozytenflexibilität mit Hilfe der Filtrationstechnik nach Reid et al. (41)

a) Apparativer Aufbau (Abb. 3)

Der Meßansatz besteht aus einer einfachen hydrostatisch wirkenden Anordnung, die einen konstanten Unterdruck von 20 cm Wassersäule erzeugt. Dieser Unterdruck wirkt nach Öffnen eines Hahnes auf das Mikrofilter (Porendurchmesser 5µ), bzw. auf die mit Vollblut gefüllte Kanüle.

b) Meßmethode

Das Vollblut wurde in eine, einen Milliliter fassende Kanüle gegeben und blasenfrei auf das Mikrofilter aufgesetzt. Durch den konstanten Unterdruck, der nach öffnen des Hahnes auf das Filtersystem wirkte, wurde das Blut durch den Mikrofilter gesaugt. Dabei wurde die dafür benötigte Zeit gemessen. Die Durchflußmenge pro Zeiteinheit ist ein Maß für die Erythrozytenflexibilität.

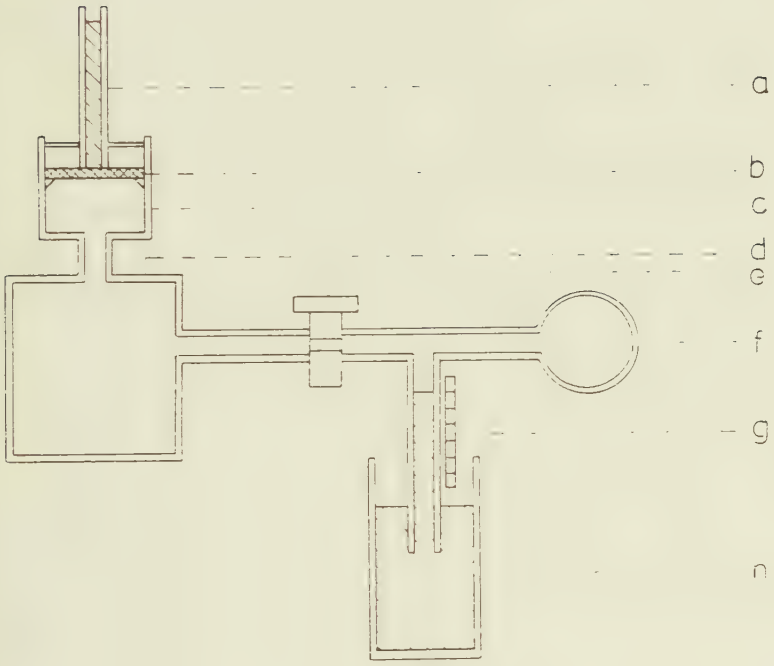


Abb. 3: Meßanordnung der Filtrationsmethode nach Reid

a: Kanüle, gefüllt mit Vollblut
b: Mikrofilter
c: Halter des Mikrofilters
d: Auffanggefäß
e: Hahn
f: Gummiball
g: Skala
h: Gefäß mit Wasser

4. Ergebnisse

4.1. Messung mit dem Low-shear Rheometer

Wie bereits beschrieben, wurden die Messungen bei verschiedenen Schergeschwindigkeiten unmittelbar nach Blutentnahme sowie nach zwei, fünf und 24 Stunden durchgeführt. Ein typisches Meßprotokoll ist in Abb.4 dargestellt. Auf der Ordinate sind die zunehmenden Schergeschwindigkeiten aufgetragen. Auf der Abszisse sind in Skalenteilen die unterschiedlichen, auf den Meßkolben des Rheometers wirkenden Kräfte angegeben, die ein Maß für die jeweilige Viskosität darstellen. Der Zusammenhang ist typischerweise nicht linear. Da die, diesen Kurven zugrunde liegende Funktion nicht bekannt ist, wurden die gesamten Meßdaten in ihrer prozentualen Abweichung vom Leerwert dargestellt, das heißt von dem Wert, der sich aus der Messung des Vollblutes vor der Präparateeinnahme ergab. Abb. 5a, 5b und 5c, entsprechend den zwei-, fünf- und 24-Stundenwerten, zeigen die relativen Änderungen der "Viskosität" in Prozenten des Leerwertes der Verum-, sowie auch der Placebogruppe bei den verschiedenen Schergeschwindigkeiten. Man sieht, daß in allen drei Beobachtungsabschnitten die "Viskositätsänderungen" mit den Schergeschwindigkeiten nicht korreliert sind. Die Mittelwerte sind in Tab. 1 dargestellt. Diese Daten verdeutlichen, daß sich die "Viskosität" in der Verum- und Placebogruppe bei den einzelnen Patienten unsystematisch gegenüber dem Leerwert änderte. Außerdem sieht man, daß zwischen den Verum- und Placebowerten weder in der zwei-Stunden- noch in der fünf- und 24-Stunden-Gruppe

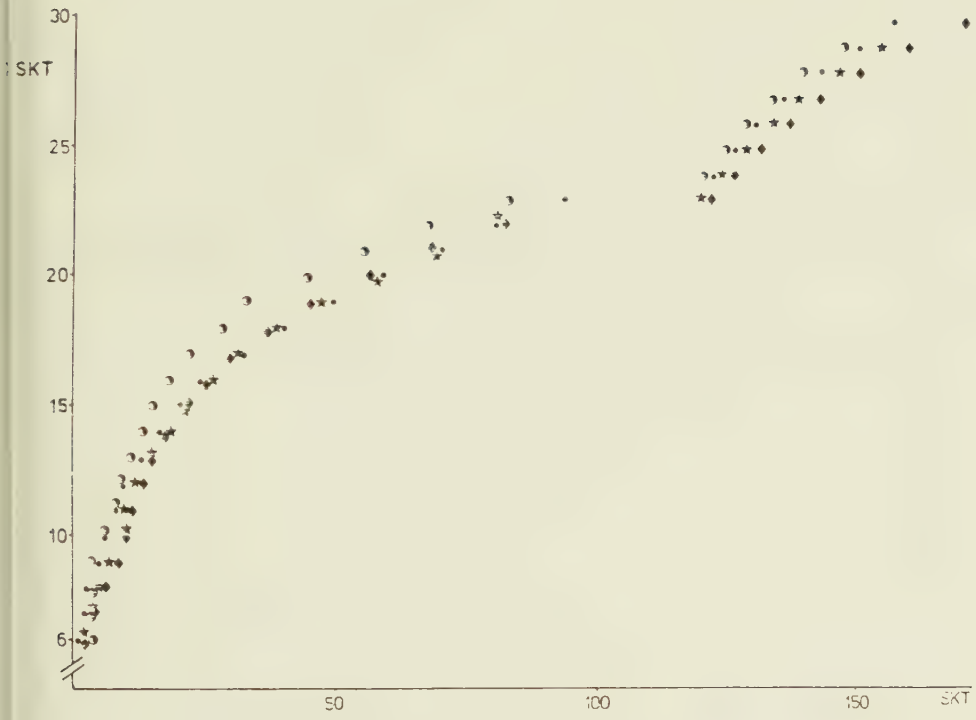


Abb. 4: Meßprotokoll der Messungen mit dem Low-shear Rheometer von einem Patienten.
Abszisse: Meßwerte in SKT,
Ordinate: Drehgeschwindigkeit
Leerwert (♦), zwei Stundenwert (●),
fünf Stundenwert (◑), 24-Stundenwert (★)

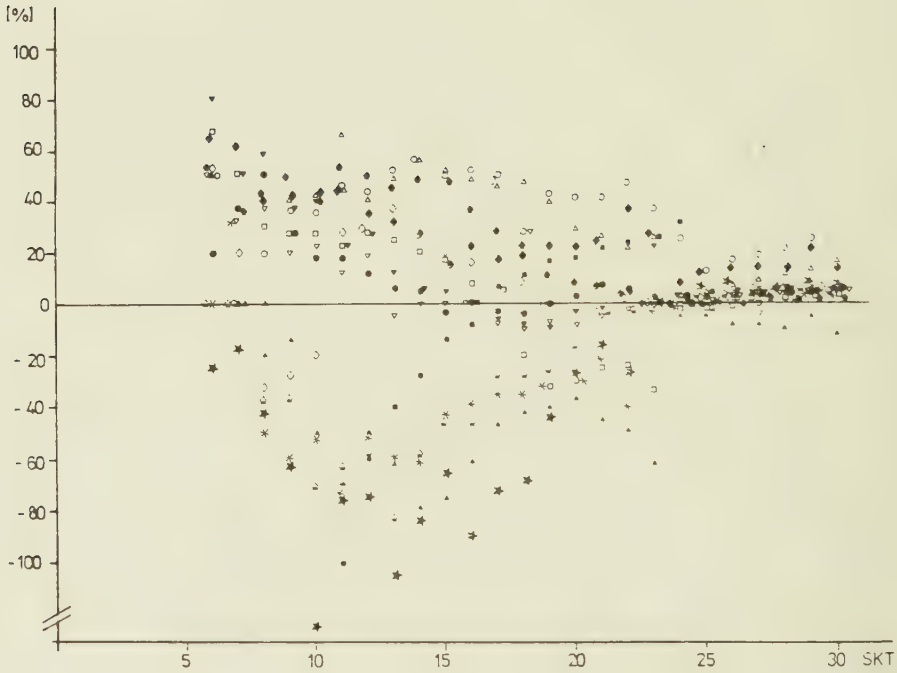


Abb. 5a: Abweichung der zwei Stundenwerte von den Leerwerten in Prozent beim Low-shear Rheometer. Abszisse: Drehgeschwindigkeit, Ordinate: prozentuale Abweichung, offene Symbole: Placebowerte, geschlossene Symbole: Verumwerte

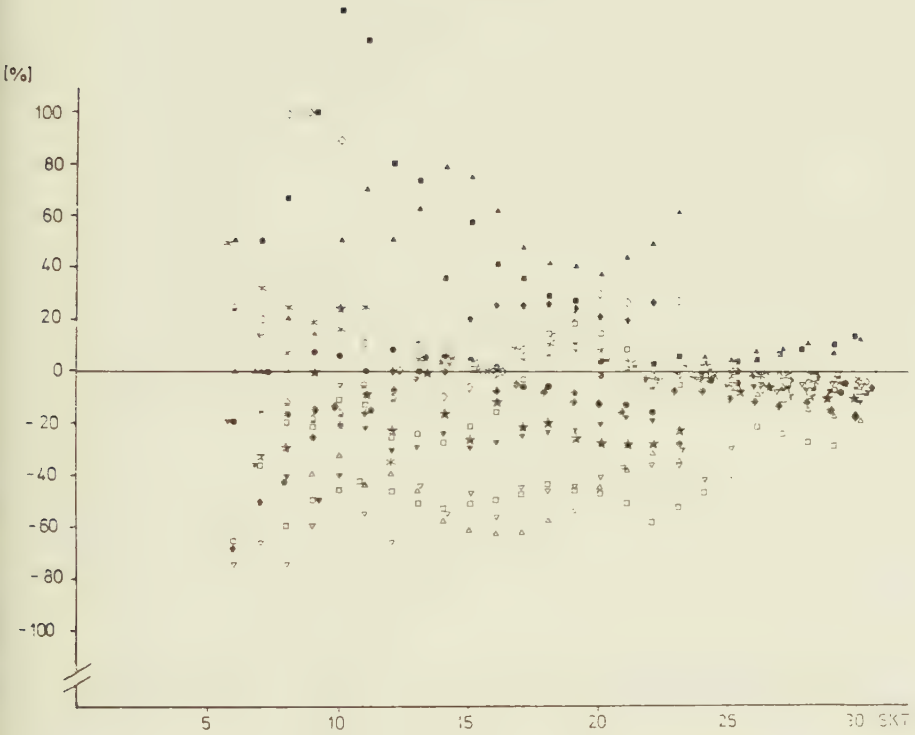


Abb. 5b: Abweichung der fünf Stundenwerte von den Leerwerten in Prozent beim Low-shear Rheometer.
Abszisse: Drehgeschwindigkeit
Ordinate: prozentuale Abweichung
offene Symbole: Placebowerte
geschlossene Symbole: Verumwerte

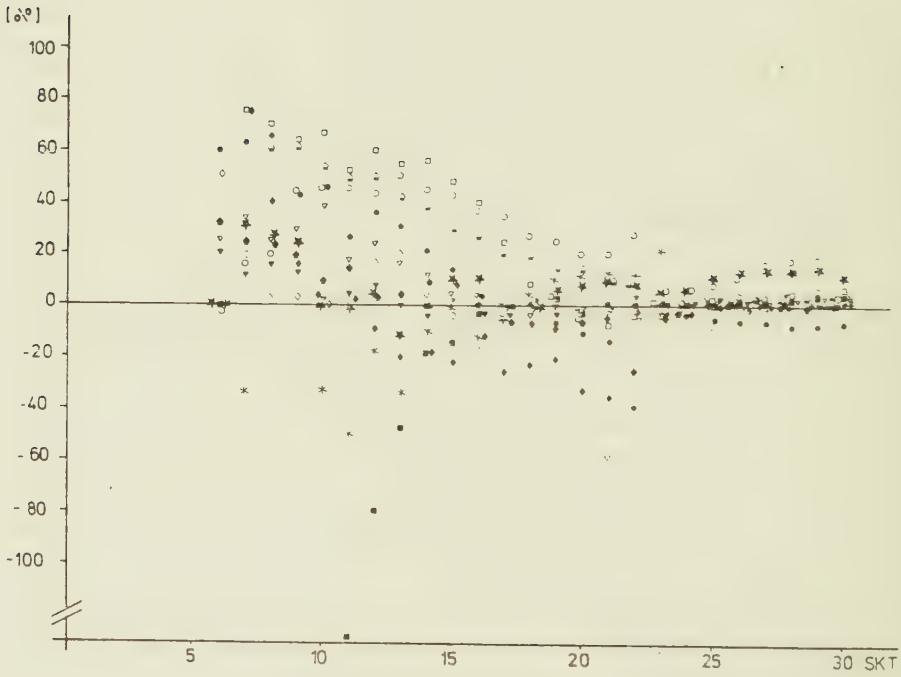


Abb. 5c: Abweichung der 24-Stundenwerte von den Leerwerten in Prozent beim Low-shear Rheometer.
Abszisse: Drehgeschwindigkeit
Ordinate: prozentuale Abweichung
offene Symbole: Placebowerte
geschlossene Symbole: Verumwerte

		Δ2 Stunden-wert	Δ5 Stunden-wert	Δ24 Stunden-wert
Pat. 1	V.	-37	37	
	P.	31	-37	-4
Pat. 2	V.	-29	39	-54
	P.	7	-11	27
Pat. 3	V.	9	-5	12
	P.	35	-46	26
Pat. 4	V.	15	-23	3
	P.	7	-40	8
Pat. 5	V.	27	-10	-4
	P.	9	19	-10
Pat. 6	V.	-39	-14	9
	P.	-25	6	-4
Pat. 7	V.	23	-2	4
	P.	-23	-1	23
Gesamt	V.	-4,4	3,1	-5,0
	P.	5,8	-15,7	23,0

Tabelle 1: Abweichung der gemittelten zwei, fünf und 24 Stundenwerte vom Leerwert in Prozent, gemessen am Low-shear Rheometer. (V.: Verumwert, P.: Placebowert)

ein signifikanter Unterschied vorliegt. Dies wird noch deutlicher, wenn man die Mittelwerte der Verum- und Placebogruppen für alle Patienten betrachtet (unterer Abschnitt in Tabelle 1).

Für das Blutplasma wurden im Prinzip ähnliche Befunde erhoben.

In Abb. 6a und 6b sind die Schwankungen des Hämatokrits den Änderungen der "Viskosität" bei den einzelnen Patienten gegenübergestellt, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe. Man sieht, daß nur in wenigen Fällen eine Parallelität zwischen beiden Parametern besteht und damit keine Systematik vorliegt. Die Hämatokritschwankungen können deshalb bei der Auswertung der Daten unberücksichtigt bleiben.

Aus pharmakokinetischen Untersuchungen ist bekannt, daß das Maximum des Plasmaspiegels von Pentoxifyllin nach oraler Gabe zwei bis fünf Stunden später erreicht wird. Deshalb wurden die fünf Stunden nach Placebo-Verumeinnahme ermittelten Werte in ihre prozentuale Abweichung vom Leerwert umgerechnet und mit Hilfe des gepaarten t-Tests verglichen. Interessanterweise nimmt dabei die "Viskosität" in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe um 19% signifikant zu.

4.2. Messung mit dem Wells-Brookfield-Viskosimeter

Die Untersuchung der Pentoxifyllinwirkung auf die Blutviskosität mit dem Wells-Brookfield-Viskosimeter zeigte folgende Ergebnisse:

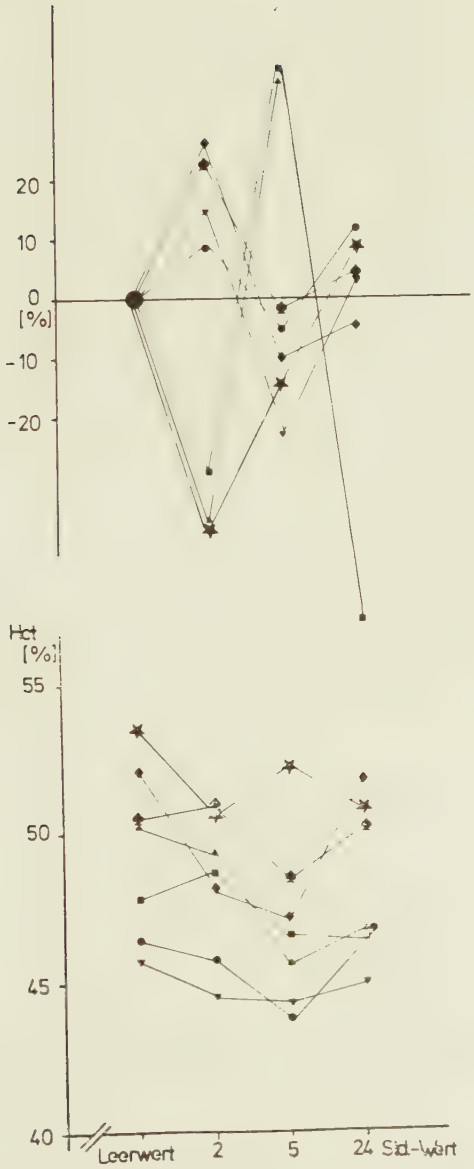


Abb. 6a: Vergleich der Schwankungen des Hämatokrits mit den Änderungen der "Viskosität" nach Verumeinnahme beim Low-shear-Rheometer

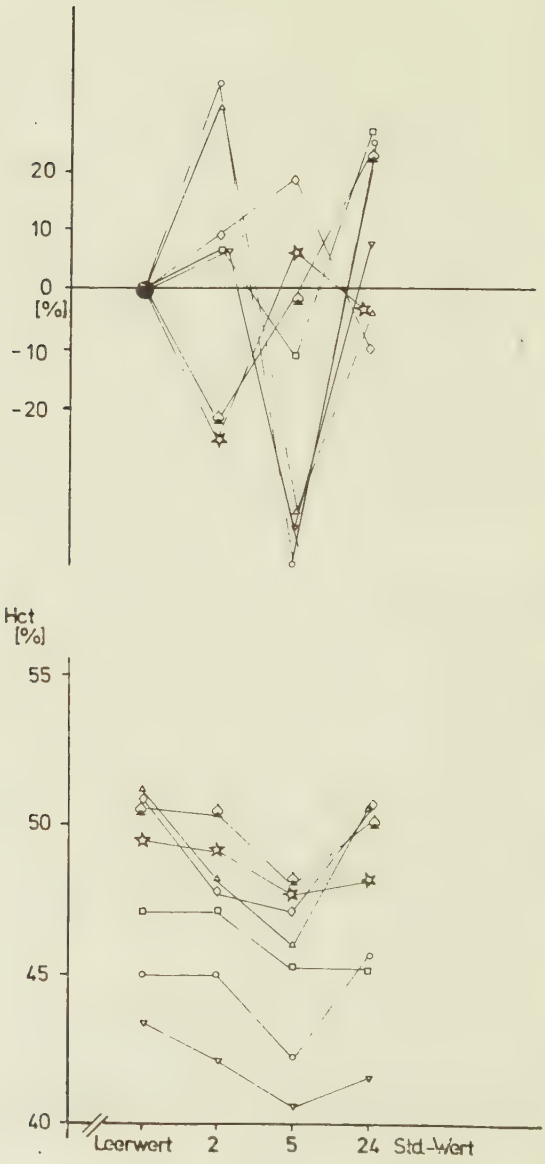


Abb. 6b: Vergleich der Schwankungen des Hämatokrits mit den Änderungen der "Viskosität" nach Placeboeinnahme beim Low-shear-Rheometer

Bei einer Schergeschwindigkeit von 7,8 sec^{-1}, entsprechend 6 U/min, ergaben sich bei allen Messungen, im Rahmen der Meßgenauigkeit, keine Änderungen gegenüber den Leerwerten. Die Meßwerte lagen zwischen 2 und 4 Skalenteilen. Auf eine detaillierte Darstellung dieser Daten wurde deshalb verzichtet.

Bei einer Schergeschwindigkeit von 78 sec^{-1} traten dagegen deutliche Abweichungen der "Viskosität" gegenüber den Leerwerten auf. Die Mittelwerte aus jeweils drei Messungen, sowie deren prozentuale Abweichung vom Leerwert sind in Tabelle 2 bzw. Abbildung 7 wiedergegeben. In Abb. 7 sieht man einmal, daß Verum- und Placebowerte unsystematisch verteilt sind und daß in beiden Gruppen die "Viskosität" während des Versuches diskret abnimmt. Der Vergleich der prozentualen Änderungen der "Viskosität" zum Leerwert nach Placebo bzw. Verumgabe mit Hilfe des gepaarten T-Testes ergab jedoch weder nach zwei Stunden noch nach fünf und 24 Stunden nach Einnahme des Präparates einen signifikanten Effekt.

Abb. 8a (Verumgruppe) und Abb. 8b (Placebogruppe) zeigen die Schwankungen der Hämatokritwerte im zeitlichen Zusammenhang mit den Änderungen der "Viskosität" bei den einzelnen Patienten. Man sieht, daß die Hämatokritwerte in den zwei und fünf Stundenwerten signifikant ($p < 0,05$) gegenüber den Leerwerten abfielen. Deshalb ist zu überprüfen, ob die Änderungen der "Viskosität" auf entsprechende Schwankungen des Hämatokrits zurückzuführen sind und ob diskrete Effekte von Pentoxifyllin auf die Blut-

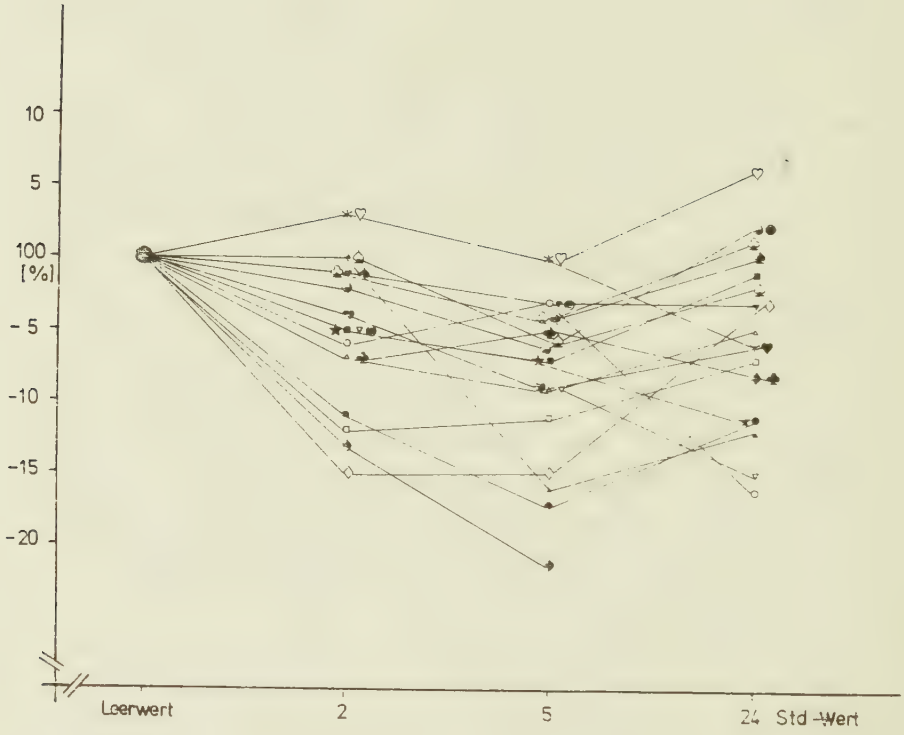


Abb. 7: Abweichung der zwei-, fünf- und 24-Stundenwerte vom Leerwert in Prozent beim Wells-Brookfield Viskosimeter
offene Symbole: Placebowerte
geschlossene Symbole: Verumwerte

		Leer-wert	2 Stunden-wert	Δ%	5 Stunden-wert	Δ%	24 Stunden-wert	Δ%
Pat. 1	V.	14,9	14,9	o	12,5	-16	13,1	-12
	P.	16,2	15,0	-7	14,7	-9	17,0	-5
Pat.2	V.	15,2	14,5	-5	14,1	-7	15,0	-1
	P.	15,5	13,7	-12	13,8	-11	14,4	-7
Pat. 3	V.	15,8	14,0	-11	13,1	-17	14,0	-11
	P.	13,4	14,2	-6	13,0	-3	15,2	-16
Pat. 4	V.	14,4	14,3	-1	14,0	-3	14,9	-3
	P.	14,9	14,1	-5	13,6	-9	12,6	-15
Pat. 5	V.	17,2	15,0	-13	13,6	-21	15,8	-8
	P.	16,3	13,9	-15	13,9	-15	15,8	-3
Pat. 6	V.	18,8	17,9	-5	17,4	-7	16,8	-11
	P.	15,8	16,2	3	15,8	0	15,1	-6
Pat. 7	V.	15,1	15,0	-1	14,5	-4	15,1	0
	P.	16,0	16,0	0	15,0	-6	15,7	-2
Pat. 8	V.	13,1	12,2	-7	12,5	-5	12,1	-8
	P.	13,6	13,8	-1	13,1	-4	13,8	1
Pat. 9	V.	13,2	12,9	-2	12,6	-5	13,4	2
	P.	14,1	13,4	-5	13,7	-3	14,4	2
Pat.10	V.	12,6	12,1	-4	11,5	-9	11,9	-6
	P.	12,6	13,0	3	12,6	0	13,3	6

Tabelle 2:Vergleich der zwei, fünf und 24 Stundenwerte des Wells-Brookfield Viskosimeters mit den Leerwerten und deren Abweichung in Prozent voneinander. (V.: Verumwert, P.: Placebowert)

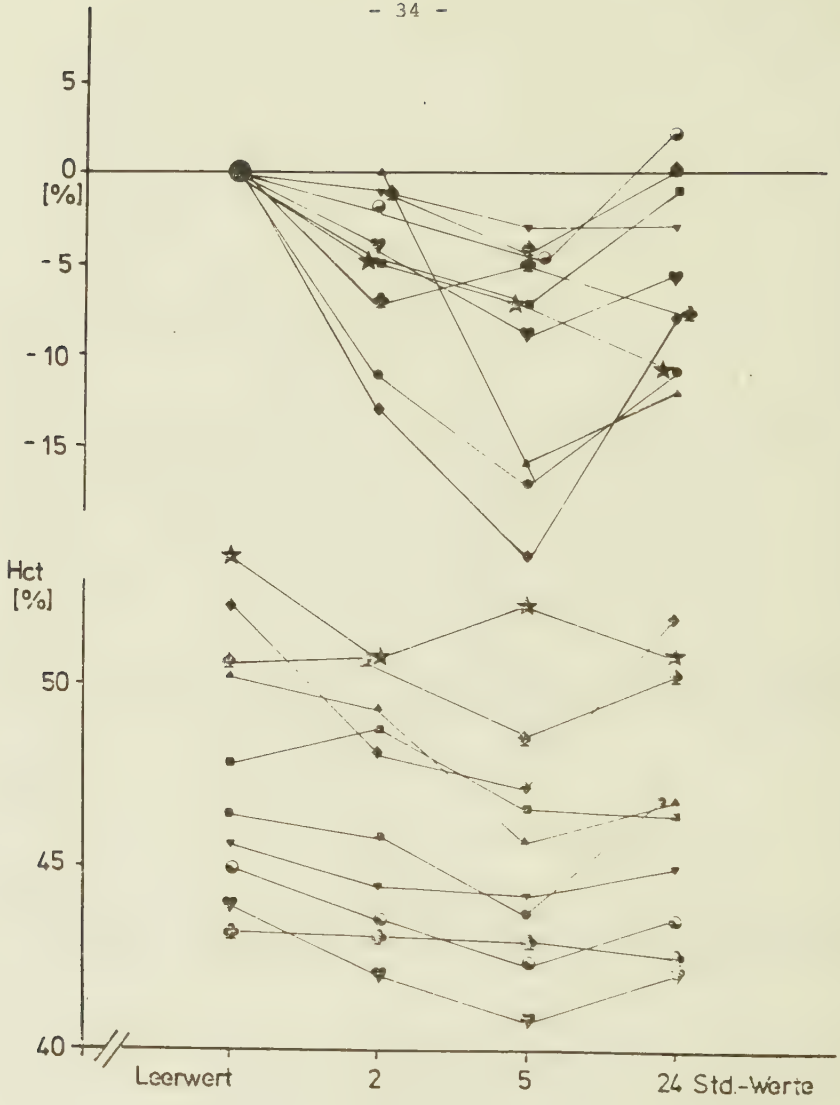


Abb. 8a: Vergleich der Schwankungen des Hämatokrits mit den Änderungen der "Viskosität" nach Verumeinnahme beim Wells-Brookfield Viskosimeter

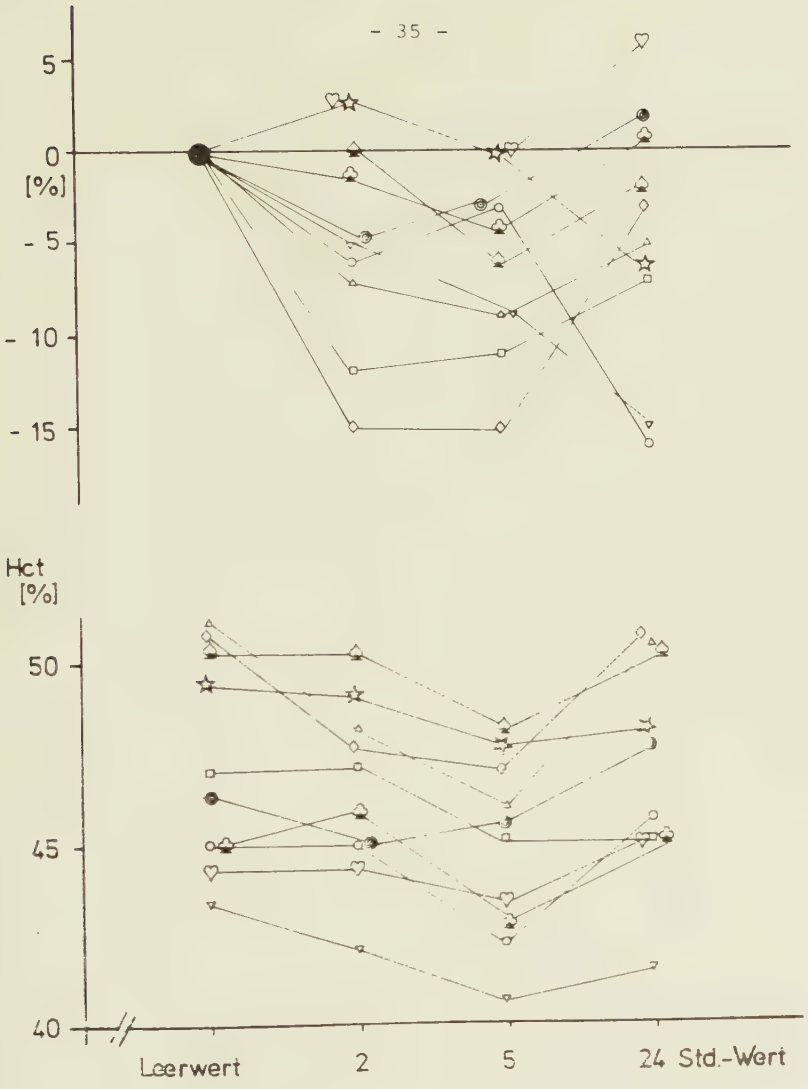


Abb. 8b: Vergleich der Schwankungen des Hämatokrits mit den Änderungen der "Viskosität" nach Placeboeinnahme beim Wells-Brookfield-Viskosimeter

viskosität nur deshalb nicht beobachtet werden konnten, weil die Hämatokritschwankungen während des Beobachtungsintervalles nicht berücksichtigt wurden.

In Abb. 9 ist bei jedem Patienten der Zusammenhang zwischen Hämatokrit und "Blutviskosität" im "Leerblut" dargestellt. Es ergibt sich, daß im Rahmen der Meßgenauigkeit, mit Ausnahme eines Falles, eine gleichsinnige Abhängigkeit der "Viskosität" (y) vom Hämatokrit (x) auftritt, die durch eine Gerade der Gleichung $y = 0{,}46x - 7{,}22$ hinreichend genau ($R = 0{,}81$) beschrieben werden kann. Mit Hilfe dieser Beziehung wurde der Leerwert errechnet, der bei dem jeweiligen Hämatokrit des zwei-, fünf- oder 24-Stundenwertes zu erwarten gewesen wäre. Nun konnte die prozentuale Änderung der "Viskosität" von zwei, fünf- und 24-Stundenwert zum korrigierten Leerwert bestimmt werden. Tabelle 3 zeigt noch einmal die gemittelten zwei-, fünf- und 24-Stundenwerte, daneben die dazugehörigen, korrigierten Leerwerte und die prozentuale Abweichung voneinander. Während die Mittelwerte aus den zwei-, fünf- und 24-Stunden-Daten weder gegenüber dem Leerwert noch untereinander noch zwischen der Placebo- und Verumgruppe signifikant verschieden waren, ergibt der gepaarte t-Test für den fünf-Stundenwert einen geringen signifikanten Effekt ($p < 0{,}001$) von Pentoxifyllin auf die Blutviskosität. Nach Pentoxiffyllin fiel nämlich die Blutviskosität um 0,7% ab, während sie in der Placebogruppe um 3,8% anstieg.

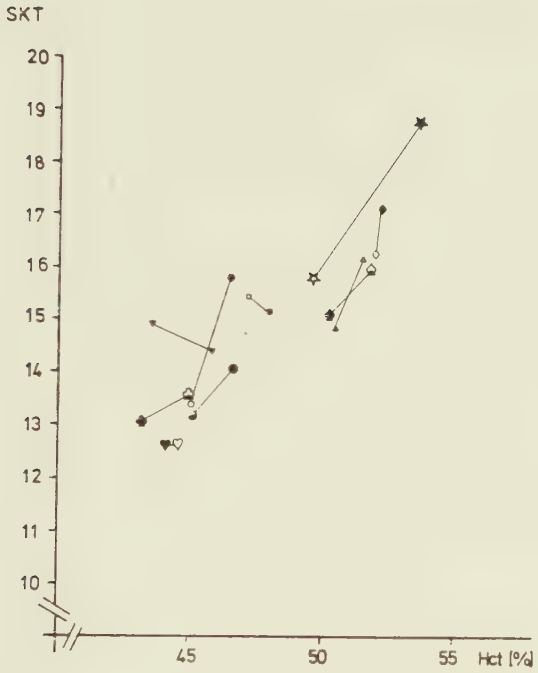


Abb. 9: Zusammenhang zwischen Hämatokrit und "Blutviskosität" im "Leerblut".
offene Symbole: Placebowerte
geschlossene Symbole: Verumwerte

		Δ2 Std.-wert	korr. Leerwert	Δ%	Δ5 Std.-wert	korr. Leerwert	Δ%	Δ24 Std.-wert	korr. Leerwert	Δ%
Pat. 1	V.	14,9	15,5	-4	12,5	13,8	-9	13,1	14,3	-8
	P.	15,0	15,0	0	14,7	13,9	5	17,0	16,1	6
Pat. 2	V.	14,5	15,2	-4	14,1	14,2	-1	15,0	14,2	6
	P.	13,7	14,5	-5	13,8	13,6	1	14,4	13,6	6
Pat. 3	V.	14,0	13,4	5	13,1	13,0	1	14,0	14,3	-2
	P.	14,2	13,5	5	13,0	12,2	6	15,2	13,8	10
Pat. 4	V.	14,3	13,3	8	14,0	13,2	6	14,9	13,5	11
	P.	14,1	12,2	16	13,6	11,5	18	12,6	11,9	6
Pat. 5	V.	15,0	15,0	0	13,6	14,5	-6	15,8	16,6	-5
	P.	13,9	14,8	-6	13,9	14,5	-4	15,8	16,1	-2
Pat. 6	V.	17,9	16,1	11	17,4	16,8	4	16,8	16,2	4
	P.	16,2	15,4	5	15,8	14,8	7	15,1	15,4	-2
Pat. 7	V.	15,0	16,1	-7	14,5	15,1	-4	15,1	15,8	-4
	P.	16,4	16,0	-3	15,0	14,8	1	15,7	16,0	-2
Pat. 8	V.	12,2	12,6	-3	12,5	12,5	0	12,1	12,3	-2
	P.	13,8	13,9	-1	13,1	12,5	5	13,8	13,5	2
Pat. 9	V.	12,9	12,6	2	12,6	12,3	2	13,4	12,8	4
	P.	13,4	13,5	-1	13,7	13,8	-1	14,4	14,8	-2
Pat.10	V.	12,1	12,2	-1	11,5	11,5	0	11,9	12,2	-2
	P.	13,0	13,2	-2	12,6	12,6	0	13,3	13,5	-1

Tabelle 3: Vergleich der, über den Hämatokrit korrigierten Leerwerte mit den Meßwerten des Wells-Brookfield Viskosimeters und deren Abweichung in Prozent voneinander. (V.: Verumwert, P.: Placebowert)

4.3. Messung der Erythrozytenflexibilität nach der Methode von Reid et al. (42)

Der Zusammenhang der Durchflußgeschwindigkeit durch Filter mit einer Porenweite von 5 µ und dem Hämatokrit wurde in Abb. 10 dargestellt, und zwar für die Leerwerte beider Durchgänge von jedem Patienten. Bei der verwendeten Porengröße sollte die Durchflußgeschwindigkeit von Blut in erster Linie vom Hämatokrit und der Verformbarkeit der Erythrozyten abhängen. Interessanterweise bestätigt sich diese Annahme nur bei 4 Patienten(♣◔ ● ■). Bei zwei Patienten (♠★) besteht eine geringe Abhängigkeit, bei einem (♦) keine und bei drei Patienten (▲▼♥) sogar ein inverser Zusammenhang.

Offensichtlich ist also die untersuchte Gruppe hinsichtlich des Erythrozytenverhaltens inhomogen. Eine nachträgliche Umrechnung der Meßdaten auf einen vergleichbaren Hämatokrit ist deshalb nicht sinnvoll, so wünschenswert dies aus theoretischen Gründen gewesen wäre. Stattdessen wird wie bei den vorhergehenden Auswertungen versucht, den Einfluß inhomogener Parameter auf das Meßergebnis durch Berechnung des prozentualen Unterschieds von zwei-, fünf- und 24-Stundenwert zum Leerwert zu vermindern. Die so umgerechneten Daten sind in Tab. 4 zusammengefaßt. Auch nach einer derartigen Umrechnung sind mit Hilfe des gepaarten t-Testes ebenso wie bei Betrachtung der Absolutwerte nur insignifikante Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe bei den zwei-, fünf- und 24-Stundenwerten festzustellen. Dies gilt auch wenn man nur die Patienten betrachtet, bei denen bei steigenden Häma-

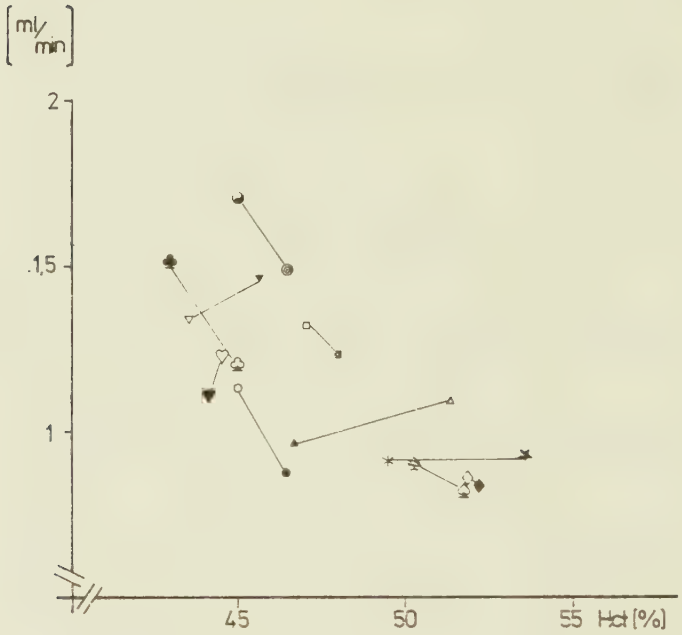


Abb. 10: Zusammenhang zwischen Hämatokrit und Durchflußgeschwindigkeit des "Leerblutes" bei der Filtrationsmethode.
offene Symbole: Placebowerte
geschlossene Symbole: Verumwerte

		Δ2 Stunden-wert	Δ5 Stunden-wert	Δ24 Stunden-wert
Pat. 1	V.	-13	-49	-38
	P.	-25	-42	2
Pat. 2	V.	-9	-9	-22
	P.	-9	0	8
Pat. 3	V.	-42	-78	-29
	P.	-3	-39	-10
Pat. 4	V.	1	-11	2
	P.	-25	-10	7
Pat. 5	V.	0	-28	19
	P.	-20	-48	4
Pat. 6	V.	-31	-12	9
	P.	1	-15	-4
Pat. 7	V.	3	6	0
	P.	16	-6	-29
Pat. 8	V.	-3	-11	-20
	P.	-8	-23	-21
Pat. 9	V.	11	0	-5
	P.	8	-9	19
Pat.10	V.	-5	-35	2
	P.	-17	-26	-20

Tabelle 4: Abweichung der zwei, fünf und 24 Stundenwerte vom Leerwert in Prozent bei der Filtrationsmethode.

tokrit die Durchflußrate des Leerwertes deutlich abnahm, d.h. deren Erythrozyten vermutlich besonders schwer verformbar waren. Auch bei diesen Patienten ließ sich also kein eindeutiger durchflußsteigender Effekt von Pentoxifyllin feststellen.

Als Nebenbefund fällt, wie schon bei den Messungen mit dem Wells-Brookfield-Viskosimeter auf, daß die "Viskosität" im Gegensatz zu den Hämatokritwerten vor allem fünf Stunden nach Präaprateinnahme, sowohl in der Placebo- wie auch in der Verumgruppe, deutlich abnahm.

5. Diskussion

5.1. Dosierung

Mit den geschilderten Untersuchungen sollte geprüft werden, ob und in welchem zeitlichen Verlauf eine einmalig oral verabreichte Dosis von 4oo mg Pentoxifyllin nachweisbare Effekte auf in vitro bestimmbare Parameter der Blutviskosität hat. Mit der Filtrationsmethode wurde die Verformbarkeit der Erythrozyten, mit dem Low-shear Rheometer deren Aggregationsneigung und mit dem Wells-Brookfield Viskosimeter die Fließeigenschaften des Blutes bei hohen Scherraten überprüft. Die Versuche ergaben bei oben genannter Dosierung keinen signifikanten Effekt des Medikamentes auf die geprüften Parameter. Normalerweise wird Pentoxifyllin in Dosen von 3 x 2oo mg bis 4 x 4oo mg per os et die verabreicht. Trotzdem sollte eine einmalige Dosis von 4oo mg per os durchaus ausreichen, um eventuelle Effekte von Pentoxifyllin auf die Blutviskosität in vitro nachweisen zu können, und zwar aus folgenden Gründen:

Pentoxifyllin gelangt nahezu vollständig in wirksamer Form in die Blutbahn, erreicht seinen maximalen Plasmaspiegel nach zwei bis drei Stunden und wird vom Organismus renal proportional zum Plasmaspiegel eliminiert, also weder retiniert noch akkumuliert (25). Da die eventuellen Effekte von Pentoxifyllin zwei, fünf und 24 Stunden nach oraler Einnahme kontrolliert wurden, hätte man sie mit Sicherheit erfassen müssen.

5.2. Hämatokrit

Obwohl der Hämatokrit bei den angewandten Meßmethoden eine wesentliche Rolle spielt, wurde auf eine experimentelle Standardisierung der Blutproben auf einen einheitlichen Hämatokrit verzichtet. Statt dessen wurde der Hämatokrit jeder einzelnen Blutprobe bestimmt und sein Einfluß auf das Meßergebnis statistisch beurteilt. Interessanterweise hatte der Hämatokrit auf die Blutviskosität bei den verschiedenen Patienten einen unterschiedlichen Einfluß, das heißt, das untersuchte Kollektiv war hinsichtlich dieses Parameters und der damit zusammenhängenden, für die "Viskosität" des Blutes relevanten Eigenschaften der Erythrozyten inhomogen. Dies gilt vor allem für die Filtrierbarkeit und die Messungen mit dem Low-shear Rheometer, weniger dagegen für die Messungen bei hohen Schergraden, die mit dem Wells-Brookfield Viskosimeter durchgeführt wurden. Die Ungleichheit im "Viskositätsverhalten" des Blutes der einzelnen Patienten (deren Krankheitszustand nur hinsichtlich der Symptomatologie einheitlich definiert war) könnte ihre Ursache in veränderten Membraneigenschaften der Erythrozyten oder aber in unterschiedlichen plasmatischen Faktoren haben. Weiter könnte man spekulieren die Inhomogenität könnte mit einer unterschiedlich starken, chronischen "Viskositätserhöhung" des Blutes begründet werden, wie sie wiederholt für das Blut von Patienten mit chronischen Verschlußkrankheiten beschrieben wurde (17, 52). In der Tat sind auch die in unseren Untersuchungen gemessenen "Viskositätswerte" höher als die im Blut gesunder Probanden. Für die

Filtration des Leerbutes zum Beispiel ergab sich bei uns ein Mittelwert von 1,16 ± o,26 ml/min, wohingegen Angelkort im gleichen Versuchsansatz einen Mittelwert von 2,9 ± o,3 ml/min bei gesunden Probanden bestimmen konnte (2).

5.3. Statistische Auswertverfahren

Bei der Beurteilung unserer Meßdaten waren folgende Punkte zu berücksichtigen:

5.3.1. Aus folgenden Gründen wurden nur die Meßwerte, nicht dagegen η absolut beurteilt:

Die gewählten Meßmethoden dienen zur Beurteilung der Viskosität einzelner Blutproben. Die Wertigkeit der einzelnen Meßmethoden für die Bestimmung dieser Größe bzw. die Definition von η wurde bereits im Teil "allgemeine Methodik" abgehandelt. Da die Untersuchungen unter keinen exakt standardisierten Bedingungen durchgeführt wurden, und da ferner einige in die Messung von η eingehende Eigenschaften (z.B. Geometrie und Winkelgeschwindigkeit der rotierenden Teile, Oberflächeneigenschaften etc.) nicht verfügbar waren, war es nicht möglich, aus den Meßergebnissen die jeweilige absolute Viskosität zu errechnen. Darüberhinaus war beim Low-shear Rheometer die Abhängigkeit der Viskosität vom Schergrad (Abb. 4) eine nicht lineare, unbekannte und offenbar auch nicht stetige Funktion, so daß eine für die Berechnung von η notwendige Regressionsanalyse nur durch Näherungsverfahren

(z.B. mehrgliedrige Polynome) möglich gewesen wäre. Deshalb wurden, soweit möglich, nur die absoluten Meßwerte, wie auch ihre relativen Änderungen zum Leerwert miteinander verglichen (Filtrationsmethode, Wells-Brookfield Viskosimeter). Beim Low-shear Rheometer wurden nur die relativen Änderungen der zwei, fünf und 24-Stundenwerte zum Leerwert einander gegenübergestellt (Tabelle 1, Abb. 5a, 5b, 5c).
Vor allem bei der Darstellung der Meßwerte in Form von relativen Meßergebnissen muß mit einer Vergröberung der Streuung gerechnet werden.

5.3.2. Aus folgenden Gründen wurde die prozentuale Abweichung der zwei, fünf und 24-Stundenwerte vom Leerwert bestimmt:

Wie bereits dargestellt, wurden die einzelnen Blutproben nach Behandlung mit EDTA ohne weitere Aufarbeitung der Messung zugeführt und auf die Einstellung eines Standardhämatokrits verzichtet. Die Blutproben hatten also unterschiedliche Hämatokrite, wobei der Einfluß des Hämatokrits auf die Viskosität vor allem bei niedrigen Schergraden unterschiedlich war. Damit war also das untersuchte Kollektiv bereits hinsichtlich dieses Parameters inhomogen. Andere Parameter, z.B. unterschiedliche Ernährungsweise während des 24-Stunden Versuchsintervalls, zusätzliche Nebenerkrankungen etc., mögen ferner eine Rolle spielen.

Deshalb erschien es sinnvoll, zur Analyse der "Blutviskosität" die Meßwerte auf die entsprechenden Leerwerte zu beziehen und die so normierten Werte statistisch zu beurteilen.

5.3.3. Bei der statistischen Auswertung war folgendes zu bedenken:

Bei der statistischen Beurteilung der Daten muß die Möglichkeit einer Inhomogenität des untersuchten Kollektivs in Betracht gezogen werden. Außerdem ist in den, mit dem Low-shear Rheometer gemessenen Daten sowie in den mit der Filtrationsmethode ermittelten Werten mit einem ungleichmäßigen Einfluß des Meßfehlers auf das Meßergebnis zu rechnen. Deshalb wurden zunächst die Daten mit einem verteilungsabhängigen, aber relativ groben Testverfahren (Bewertungszifferverfahren) beurteilt (H. Chmiel). Da mit dieser Methode keine signifikanten Effekte von Pentoxifyllin zu erkennen waren, wurde in dieser Arbeit der wesentlich empfindlichere, gepaarte t-Test herangezogen. Verglichen wurde dabei die jeweilige prozentuale Änderung der "Viskosität" nach Gabe des Medikaments mit dem entsprechenden Wert nach Gabe des Placebos. Man muß allerdings unterstellen, daß beide Kollektive annähernd normal verteilt sind und dementsprechend auch die Differenzwerte einer Normalverteilung folgen. Obwohl beurteilende Tests dazu nicht durchgeführt wurden, kann vor allem bei der großen Zahl von Meßwerten bei der Low-shear Gruppe, eine Symmetrie der Verteilung vorausgesetzt, eine Normalverteilung unterstellt werden. Die Tatsache, daß auch mit diesen genaueren Testmethoden kein signifikanter Effekt des Arzneimittels festzustellen war, legt nahe, daß Pentoxifyllin tatsächlich keine Effekte auf die untersuchten Parameter hatte. (Nur beim offenbar recht genau messenden Wells-Brookfield Viskosi-

meter (kleine SD-Werte) war ein geringer Effekt von 4,8% festzustellen.) Dafür sprechen auch die sehr ähnlichen Mittelwerte der einzelnen Placebo- und Verumdurchgänge. Eventuell signifikante Unterschiede, etwa bei der Filtrationsmethode, sind also nicht nur nicht wegen der relativ großen Streuung der Beobachtung entgangen, sondern sie waren bei der Ähnlichkeit der Mittelwerte auch gar nicht zu erwarten. Für die Annahme, die Ähnlichkeit der Werte aus Placebo- und Verumgruppe sei auf das Fehlen eines Effekts von Pentoxifyllin auf die von uns gemessenen Parameter zurückzuführen, spricht auch der Umstand, daß die erhobenen Leerwerte mit Daten aus anderen, weiter oben bereits erwähnten Messungen, gut vergleichbar waren (Angelkort).

5.4. Biologische Aussagen - Gedanken zur Begründung, warum in dieser Studie kein Effekt von Pentoxifyllin auf die Blutviskosität nachgewiesen werden konnte

Obwohl nach unseren Beobachtungen eine einmalige Dosis von 4oo mg Pentoxifyllin keinen signifikanten Effekt auf die in vitro gemessene "Viskosität" des Blutes hatte, ist die klinische Wirksamkeit wiederholt nachgewiesen worden. Hier sei noch einmal auf die in der Einleitung erwähnten Studien verwiesen, die deutlich klinische Besserungen nach Gabe von Pentoxifyllin zeigten. Da bei diesen Arbeiten oft eine langdauernde Medikation durchgeführt wurde, möchte ich noch einige Studien nennen, die mit einer einmaligen Dosierung von 2oo - 3oo mg Pentoxifyllin per os oder parenteral gegeben direkt mit unserer Studie ver-

gleichbar waren, aber dabei signifikante Effekte zeigten. So konnte in verschiedenen Studien ein deutlicher poststenotischer Durchblutungsanstieg in den Extremitäten mittels Oszillographie (54), Fluvographie (45), Infrarotthermographie (23), Venenverschlußplethysmographie (31) und Isotopentechniken (5) nachgewiesen werden.

Baumann sah mittels Rheographie nach intravenöser Gabe von 2oo mg Pentoxifyllin einen signifikanten Anstieg des Pulsvolumens eines Unterschenkelsegmentes bei Patienten mit chronischer Verschlußkrankheit.

In anderen Arbeiten zeigt sich, daß bei dieser Dosierung der Sauerstoffpartialdruck, mit einer Mikroelektrode direkt im ischämischen Gewebe gemessen, deutlich anstieg (18, 21). Kopenhagen, Wenig und Müller wiesen nach, daß sich bei einmaliger parenteraler Gabe von 2oo mg Pentoxifyllin die cerebrale Durchblutung besserte (32).

Die erwähnten Studien lassen, neben den auf Seite 43 genannten Gründen, den Schluß zu, daß die in unserer Studie gewählte Dosierung ausreichend gewesen sein müßte. Die Tatsache, daß wir in vitro keinen Effekt von Pentoxifyllin sehen konnten, gibt mir Anlaß zu folgenden Vermutungen:

Es ist anzunehmen, daß die Wirkung von Pentoxifyllin auf die Blutviskosität von Patienten mit chronischer Verschlußkrankheit nicht allein auf eine Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit zurückzuführen ist, sondern, daß weitere für die Mikrozirkulation wichtige Parameter von Pentoxifyllin beeinflußt

werden, die mit unseren Meßmethoden nicht erfaßt wurden. Außerdem ist zu überlegen, ob die von uns gewählten Versuchsbedingungen zur Messung der Blutviskosität für die, in ischämischen Geweben herrschenden Verhältnisse ausreichend repräsentativ sind.
Zur weiteren Erläuterung dieser Annahmen möchte ich kurz auf die Physiologie bzw. auf die Pathophysiologie der Erythrozyten und ihrer Fließeigenschaften eingehen.

1. Die Rolle des intrazellulären Calciumspiegels

Die Verformbarkeit menschlicher Erythrozyten hängt sehr wesentlich von der Ca^{++}-Konzentration der intrazellulären Flüssigkeit ab. Schon eine geringfügige Erhöhung der intrazellulären Ca^{++}-Ionenkonzentration führt zum Verlust der typischen Scheibenform der Erythrozyten und zu einer drastischen Zunahme ihrer Rigidität (44, 55, 13). Vermutlich, weil dadurch der Lipidgehalt bzw. die Lipidphosphorylierung der Zellmembran verändert wird (1) und vor allem die Ca^{++}-sensitiven kontraktilen Elemente der Erythrozytenmembran, nämlich Spectrin und Actin aktiviert werden (53, 38). Um dies zu verhindern, wird normalerweise das passiv in die Erythrozyten einströmende Ca^{++} durch einen ATP verbrauchenden Mechanismus in das Blut zurückgepumpt, wodurch die freie intrazelluläre Ca^{++}-Konzentration unter $1o^{-7}$ Mol/l gehalten werden kann. Ist dagegen ATP in unzureichenden Mengen vorhanden, dann steigt die intrazelluläre Ca^{++}-Ionenkonzentration an und die Flexibilität der Erythrozyten nimmt entsprechend ab.

2. Die Rolle des intrazellulären ATP-Spiegels

Extrahiert man aus Erythrozytenmembranen die Polypeptide mit Dodecylsulfat, dann kann man den Extrakt mit Hilfe einer Polyacrylamid-Elektrophorese in etwa sieben Banden auftrennen. Bande eins und zwei bestehen im wesentlichen aus Spectrin bzw. aus myosinartigen Fibrillen, während Bande fünf actinartige Polypeptide enthält. Extrakte aus ATP-verarmten Zellen beinhalten Aggregate aus dem Material der Bande eins und zwei. Interessanterweise können diese Aggregate unter bestimmten Bedingungen unter Zugabe von ATP gelöst werden. Da die Komponenten der Bande zwei durch in Erythrozyten vorhandenen Enzymen mit dem Phosphatrest des Adenosintriphosphats phosphoryliert werden, wäre anzunehmen, daß die Bildung von Spectrinaggregaten in ATP-verarmten Zellen auf eine mangelhafte Phosphorylierung der myosinartigen Spectrinanteile der Bande zwei zurückzuführen ist (38). Damit hätte also ein Abfall der intrazellulären ATP-Konzentration in zweifacher Hinsicht eine "Versteifung" der Erythrozyten zur Folge, nämlich über einen Anstieg der intraerythrozytären Ca^{++}-Ionenkonzentration und infolge einer mangelhaften Phosphorylierung der Spectrinfraktion der Bande zwei. Diese Effekte dürften vermutlich durch die in unterperfundierten Gewebsbezirken zu erwartenden Verhältnisse verstärkt werden. Aufgrund der dort existierenden Hypoxie kommt es zu einer anaeroben Stoffwechsellage mit metabolischer Azidose. Diese hat eine entsprechende Freisetzung von vermutlich ursprünglich gebundenem K^{+} aus den Zellen ins Interstitium und einem, in erster Linie

auf die Laktatausschwemmung zurückzuführenden, Osmolaritätsanstieg zur Folge. Die azidotischen Verhältnisse - das pH-Optimum des aktiven Ca^{++}-Transportes liegt bei pH 7,5 - 8 (44) - und hyperosmolare interstitielle Bedingungen sollten einen Anstieg der intrazellulären Ca^{++}-Konzentration begünstigen. Ob außerdem der Konzentrationsanstieg von K^{+} und Laktat zu einer weiteren Senkung des ATP-Spiegels, bzw. zur Verschlechterung der Erythrozytenverformbarkeit beitragen, muß erst noch geklärt werden.

3. Unterschied der Verhältnisse in vivo und in vitro

Das oben geschilderte, in vitro kaum imitierbare interstitielle Milieu unterperfundierten Gewebes weicht erheblich von den zur Anwendung gebrachten (relativ gut definierbaren) Versuchsbedingungen ab, die eher den Verhältnissen im arteriellen Bereich des Kreislaufs entsprechen. Es ist plausibel, daß die bereits unter diesen Bedingungen beobachtete, gegenüber gesunden Probanden verminderte, Verformbarkeit der Erythrozyten unter den in vivo-Verhältnissen nochmals drastisch reduziert sein dürfte. Für diese Vorstellung sprechen auch Beobachtungen, wonach Pentoxifyllin eine deutliche Wirkung auf die Erythrozytenverformbarkeit hat, wenn diese einem hyperosmolaren Milieu ausgesetzt werden (19).

4. Der Einfluß des Endothels auf die Fließeigenschaften des Blutes

Wie auf Seite 10 bereits beschrieben, hängt die Viskosität des Blutes in den Kapillaren entscheidend von der Viskosität des Plasmas in den Randzonen bzw. dem Zustand des Gerinnungssystems in diesem Bereich ab. In Kapillaren mit intaktem Endothel, d.h. mit Endothel dessen Oberfläche ausreichend mit einem Polysaccharidkomplex bedeckt ist und das ausreichend Plasminogenaktivatoren absondert, wird in diesen Randzonen kein Fibrin gebildet (9). Sobald aber die Integrität des Endothels verletzt ist, kommt es zur Bildung von Fibrin, zur Aggregation von Thrombozyten, und zur Adhäsion aller korpuskulären Elemente des Blutes an die betreffenden Stellen (6o). Die Folge ist eine erhebliche Abnahme der Fließgeschwindigkeiten und infolge dessen ein Absinken der Schergeschwindigkeit unter die, für die Verformung der Erythrozyten notwendigen Werte, so daß die Erythrozyten Scheibenform annehmen und Aggregate bilden.

Interessanterweise besitzen Endothelzellen Rezeptoren für eine Reihe von Hormonen, insbesondere auch α - und ß-Rezeptoren, die die Bildung von c-AMP vermitteln (9). Vor allem Katecholamine mit ß-adrenerger Wirkung stimulieren die Bildung und Freisetzung einer Serin-protease (9), die Plasminogen zu Plasmin umwandelt, welches seinerseits dann Fibrin abbaut. Außerdem synthetisieren die Endothelzellen Prostaglandine, die die Wirkung des in den

Blutplättchen vorhandenen Thromboxan A_2 auf die Thrombozytenaggregation antagonisieren (6o). Geht man davon aus, daß Pentoxifyllin die Phosphodiesterase verschiedener Gewebe hemmt (5o, 51) und daß ferner hohe intrazelluläre c-AMP-Spiegel eine hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese haben, dann könnte Pentoxifyllin durch seine Hemmwirkung auf die intravasale Gerinnung und auf die Thrombozytenaggregation die Durchblutung verbessern. Dies soll umsomehr gelten, wenn das Endothel infolge der azidotischen Bedingungen so geschädigt ist, daß die Zellen an Adeninnukleotiden verarmt sind, so daß nur durch die Hemmung der Phosphodiesterase nennenswerte intrazelluläre c-AMP-Spiegel erreicht werden können. Es paßt zu dieser Vorstellung, daß auch Antikoagulantien einen positiven Effekt auf das klinische Bild von Patienten mit chronischer Verschlußkrankheit haben. Dennoch muß die Sicherung dieser Vermutungen weiteren Experimenten überlassen bleiben.

6. Zusammenfassung

Die Behandlung der chronisch peripheren, arteriellen Verschlußkrankheit erfordert, neben der nur bedingt möglichen operativen Therapie, eine Verbesserung der Durchblutung in poststenotischen Gewebsbezirken auf konservativem Wege. Dies wäre unter anderem durch die Senkung der Blutviskosität zu erreichen. Hierbei hat sich das Xanthinderivat Pentoxifyllin (Trental, BL 191), neben anderen Möglichkeiten, in zahlreichen klinischen Studien als wirksam erwiesen.

Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen einer Doppelblindstudie festzustellen, ob die Wirkung von 4oo mg Pentoxifyllin per os bei zehn Patienten mit chronisch peripherer, arterieller Verschlußkrankheit auch in vitro nachzuweisen ist. Zur Bestimmung der Blutviskosität wurden drei Meßanordnungen gewählt, das Low-shear Rheometer, das Wells-Brookfield Viskosimeter und die von Reid erstmals beschriebene Filtrationsmethode. Mit diesen Anordnungen wurden verschiedene Eigenschaften des Blutes bestimmt, die seine Viskosität beeinflussen. So wird vom Low-shear Rheometer der Viskositätsbereich des Blutes erfaßt, der von der Aggregationsneigung der Erythrozyten bestimmt wird. In die Messungen mit dem Wells-Brookfield Viskosimeter gehen sowohl die Aggregationsneigung der Erythrozyten wie auch ihre Verformbarkeit ein. Die Filtrationsmethode dient zur Bestimmung der Erythrozytenflexibilität.

Es ist offensichtlich, daß die komplexen Verhältnisse im Gefäßbett und ihre Interaktion mit der korpuskulären Blutflüssigkeit in vitro nur bedingt darstellbar sind.

Nach der statistischen Auswertung der Meßdaten mit dem empfindlichen t-Test war, abgesehen von einem gering signifikanten Ergebnis beim Wells-Brookfield Viskosimeter, kein Effekt von Pentoxifyllin auf die Blutviskosität erkennbar. Für dieses Ergebnis können wohl weder Dosierungsprobleme noch Einflüsse des Hämatokrits, noch die Art der statistischen Auswertung verantwortlich gemacht werden. Es ist entweder anzunehmen, daß die Wirkung von Pentoxifyllin auf die Blutviskosität von anderen als den von uns gemessenen Parametern abhängt, oder daß die von uns gewählten Versuchsbedingungen für die in ischämischen Gewebsbezirken herrschenden Verhältnisse nicht ausreichend repräsentativ waren. Für diese Vermutung spricht vor allem, daß die Rigidität der Erythrozyten durch zwei ATP-abhängige Mechanismen, die den intrazellulären Ca^{++}-Spiegel und die Spectrin- bzw. Actinstruktur der Erythrozytenmembran beeinflussen, in ischämischen Gewebsbezirken verstärkt wird. Auch wird die Viskosität des Blutes von der Intaktheit des Endothels über die Produktion von Plasminogenaktivatoren und Prostaglandinen beeinflußt, die indirekt die Thrombozytenaggregation hemmen. Es kann vermutet werden, daß Pentoxifyllin als Phosphodiesterasehemmer in mehrere Mechanismen eingreift, die alle die Fließeigenschaften des Blutes mitbestimmen. Es muß weiteren Studien vorbehalten bleiben, den Einfluß von Pentoxifyllin auf diese Parameter zu klären.

7. Literaturverzeichnis

1 Allan, D., R.H. Mitchell,
Nature, 258, 348, (1975)

2 Angelkort, B., N. Maurin, K. Boateng,
Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive disease.
Curr. Med. Res. Op., Vol. 6, No. 4, 255-258, (1979)

3 Angelkort, B.,
Thrombozytenfunktion, plasmatische Gerinnung und Fibrinolyse bei chronisch arterieller Verschlußkrankheit.
Med. Welt, 30, 34, (1979),

4 Aschkar, D., E. Dorazil, H. Sigl,
Anwendung des neuen Vasotherapeutikums BL 191 bei peripheren und zerebralen Durchblutungsstörungen.
Therapiewoche 22, 3646, (1972)

5 Baumann, I.C.,
Selektive Einflußnahme durch Pentoxifyllin auf die poststenotische Durchblutung bei arterieller Verschlußkrankheit.
Therapiewoche, 25, 1471, (1975)

6 Bergmann, H., G.B. Blauhut,
Frühe Gerinnungsveränderungen bei akuter präoperativer Hämodilution mit Humanalbumin und Ringerlaktat.
Anästhesist, 25, 175, (1976)

7 Boeters, U., H. Grahmann, K. Hauss,
Klinische wirkungen mit dem Vasotherapeutikum BL 191

aus neurologisch psychiatrischer Sicht.
Vortrag, BL 191 Symposion, Frankfurt (Main), (1971)

8 Bollinger, A., Ch. Frei,
Double-blind study of pentoxifylline against placebo in patients with intermittent claudication.
Pharmatherapeutica, Vol. 1, No. 9, (1977)

9 Buonassisi, V., P. Colburn,
Hormone and surface receptors in vascular endothelium.
Adv. Microcirc., 9, 76-94, (1980)

10 Christ, O., K. Gleixner,
Pharmakokinetische Untersuchungen nach oraler Verabreichung von 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)xanthin-^{14}C an Ratten, Hunden und Menschen.
Arzneimittelforschung, (Drug Research), 22,1933-37, (1972)

11 Coburg, A., J.K. Husen,
Kreislaufreaktionen bei Hämodilution.
Anästhesist, 25, 150, (1976)

12 Denck, H.,
Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen mit 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin.
Arzneimittelforschung, 23, 571, (1973)

13 Dunn, M.I.
Red blood cell calcium and magnesium: Effects upon sodium and potassium transport and cellular morphology.
Biochim. Biophys. Acta, 352, 97, (1979)

14 Ehrly, A.M., H.J. Köhler,
Impaired erythrocytes deformability in patients with chronic occlusive arterial disease.
Proc. 10. Intl. Congr. Angiology, Tokyo (1976)

15 Ehrly, A.M., B.P. Lange,
Reduction in blood viscosity and disaggregation of erythrocyte-aggregation by streptokinase.
Theoretical and clinical hämorheology (Springer) 336 (1971)

16 Ehrly, A.M.
Therapie chronischer peripherer arterieller Verschlußkrankheit mit dem Schlangengiftenzym Arwin.
Med. Welt 26. N.F. 446 (1975)

17 Ehrly, A.M.
Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes und der Erythrozyten bei arteriellen Verschlußkrankheiten.
Med. Welt 26 N.F. 1971 (1975)

18 Ehrly, A.M., W. Schroeder
Oxygen pressure values in the ischemic muscle tissue of patients with chronic occlusive arterial disease.
Adv. Exp. Med. Biology, 94, 401-5 (1977)

19 Ehrly, A.M.
The effect of pentoxifylline on the flow properties of human blood.
Curr. Med. Res. Opin. 5 (8) 608-13 (1978)

20 Fellner, R., A. Simon
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Vasotherapeuticum bei Erkrankungen des Augenhintergrundes.
Klin. Mbl. Augenheilkunde 162, 811 (1973)

21 Hauss, I., K. Schoenleben, U. Spiegel
Measurements of local oxygen pressure in skeletal muscle of patients suffering from distrbances of arterial circulation.
Adv. Exp. Med. Biol. 94, 419-22 (1977)

22 Heinsius, E. und P. Flamm
Opthalmologische Erfahrungen mit dem neuen Xanthinkörper Bl 191.
Med. Klin. 68, 1540 (1973)

23 Heisig, N., C.A. Stolterfoht
Infrarot-Thermographie zum Nachweis der Gefäßwirksamkeit eines neuen Xanthinderivates.
Fortschr. Med. 91, /43 (1973)

24 Herger, R.
Erfahrungen mit dem neuen Vasotherapeutikum Trental in der dermatologischen Fachpraxis
Fortschr. Med. 90, 865 (1972)

25 Hinze, H.-J., H.-G. Grigoleit und B. Rethy
Zur Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Pentoxifyllin aus Trental 400 am Menschen.
Übersetzung aus Pharmatherapeutica Vol. 1, No. 3 (1976)

26 Honegger, H.
Untersuchung der zentralen Durchblutung mit Hilfe der Ophthalmodynamographie
Folia Angiologica 21, 207 (1973)

27 Huppertz, M.
Klinische Erfahrungen mit einem Xanthinderivat bei der Behandlung akuter Hörminderungen oder Ertaubungen.
Therapiewoche 23, 5008 (1973)

28 Jarrett, P.E., M. Moreland
The effect of oxpentifylline (Trental) on fibrinolytic activity and plasma fibrinogen levels
Current Medical Research and Opinion Vol. 4, No. 7 (1977)

29 Jovanovic, U.I.
Polygraphische Registrierung nach parenteraler Applikation von 3,7-Dimethyl-1-(5-Oxo-hexyl)-xanthin (Bl 191)
Arzneim.-Forsch. 22, 994 (1972)

30 Kappert, A.
Klinische Erfahrungen mit einer rheologisch aktiven Substanz bei peripheren Durchblutungsstörungen.
Archiv für Arzneitherapie 1, 579-88 (1976)

31 Köhler, M.
Verhalten der Muskeldurchblutung unter Hemmung der 3',5'-AMP-Phosphodiesterase.
Arzneim.-Forsch. 23, 566 (1973)

32 Kopenhagen, K., H.G. Wenig, K. Müller
Measurement of cerebral blood flow following intravenous administration of pentoxifylline
Curr. Med. Res. Op., Vol. 4, No. 7 (1977)

33 Lux, S.E.
Spectrin-Actin membrane skeleton of normal and abnormal red blood cells.
Semin. Hämatol. 16, 21 (1979)

34 Mansfeld, H.G.
Therapieerfahrungen mit einem neuen Xanthinderivat bei peripheren und cerebralen Durchblutungsstörungen.
Dtsch. med. J. 23, 43 (1972)

35 Mörl, H.
Arterielle Verschlußkrankheit der Beine
Springer Verlag (1977)

36 Mohler, W., A. Söder
Arzneimittelforschung (Drug research) 21, 1159

37 Nakao, M.
Cellular and molecular biology of erythrocytes.
Ed. H. Yoshikawa und S.M. Rapoport, pp. 35-54

38 Palek, I., S. Liu
Dependence of spectrin organization in red blood cell membranes on cell metabolism: Implications for control of red cell shape, deformability and surface area.
Semin. Hämatol. 16, 1 (1979)

39 Parker, I.C., E.P. Orringer, T.I. McManus
Disorders of ion transport in red blood cells.
Physiology of membrane disorders 773-800 (1978)

40 Pichlmayer, J., A.J. Coburg
Spezielle Gesichtspunkte zur Narkoseführung bei akut hämodilutierten Patienten.
Anaesthesist 25, 156 (1976)

41 Reid, H.L., J.H. Dormandy, A.J. Barnes
Impaired red cell deformability in peripheral vascular disease
Lancet 666 (1966)

42 Reid, H.L., J.H. Dormandy, A.J. Barnes
A simple method for measuring erythrocyte deformability.
J. Clin. Pathol. 29, 855

43 Salzmann, E.W., H. Weisenberger
Role of cyclic AMP in platelet function.
Advance in cyclic nucleotide research.
Vol. 1, Raven Presse, New York (1972)

44 Sarkadi, B., J. Szász, G. Gárdos
The use of ionophores of rapid loading of human red cells with radioactive cations for cation pump studies.
J. Membrane Biolog. 26, 357-370 (1976)

45 Schafé, K.M., W. Krause
Fluvographische Untersuchungen mit einem gefäßerweiternden Xanthinderivat.
Z. Haut- und Geschlechtskrankheiten 44, 419 (1969)

46 Schafé, K.M.
Erfahrungen mit Trental bei peripheren Durchblutungsstörungen und zerebrovaskulärer Insuffizienz.
Münchner Med. Wochenschrift 115, 1745 (1973)

47 Schubotz, R.
Zum Wirkungsnachweis von Pentoxifyllin bei arteriellen Durchblutungsstörungen.
Die Medizinische Welt 26, 1884-1885 (1975)

48 Schulz, C.E.J., W. Richter
Die Therapie von Innenohrstörungen mit einem Xanthinderivat.
Kopfklinik 1, 26 (1976)

49 Stefanovich, V., E. Porsche, E. Müller
On the influence of pentoxifyllin on the permeability of red erythrocytes for methyl-o-glucose.
Arzneim.-Forschung / Drug research 29 (I) Nr. 5 (1979)

50 Stefanovich, V.
Effect of 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin and 1-hexyl-3,7-dimethyl-xanthin on cyclic AMP phosphodiesterase of the human unbilical cord vessels.
Res. Com. Chem. Path. & Pharm. 8, 673 (1974)

51 Stefanovich, V.
Effect of pentoxifyllin on erythrocytes adenine nucleotide levels in rats.
IRCS Med. Sci. 3, 91 (1975)

52 Störmer, B., K. Horsch, F. Kleinschmidt
Blood viscosity in patients with peripheral vascular diseases in the area of low shear rates.
J. Cardiovasc. Surg. 15, 577 (1974)

53 Tonak, J., H. Knecht, H. Groith
Zur Behandlung von Durchblutungsstörungen mit Pentoxifyllin.
Medizinische Monatsschrift, 31. Jahrg., 10, 467-472 (1977)

54 Tronnier, H.
Beeinflussung der peripheren Durchblutung beim post-thrombotischen Syndrom.
Arzneim.-Forsch. 22, 1495 (1972)

55 Weed, R.J., P. LaCelle, E. Merrill
Metabolic dependence of red cell deformability.
J. Clin. Invest. 48, 795 (1969)

56 Weidringer, G., H. Hasselbring, H. Steinlein
Wie groß ist der Nutzeffekt der praeoperativen Hämodilution wirklich?
Anaesthesie 25, 189 (1976)

57 Weitgasser, H.
Zur Anwendung von Trental 400 in der Ulcus cruris Behandlung.
Therapiewoche 27, 2767-2774 (1977)

58 Wiek, H.
Zerebrale und periphere Durchblutungsstörung.
Aesopus Verlag, 1974

59 Zweifach, B.W.
Integrity of vascular endothelium.
Adv. Microcir., Vol. 9, 206-225 (1980)

Lebenslauf

Ich, Michael, Christoph, Peter Hess wurde am 28.2.1952 als Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr. Ludwig Hess und dessen Ehefrau Isolde Hess (geb. Willkomm) in München geboren.
1958 trat ich in die Volksschule in München ein. Nach vier Klassen wechselte ich in das Gymnasium über, das ich 1971 mit bestandenem Abitur verlassen konnte. Daran schloß sich mein Wehrdienst bei den Sanitätern der Bundeswehr an.
Im Wintersemester 1973/74 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität in München das Studium der Physik. Zwei Semester später trat ich zur medizinischen Fakultät über und beendete 1980 erfolgreich das Medizinstudium.

Herrn Prof. Dr. H. Hess danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.